

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



**TESIS DOCTORAL**

**RMN de  $^{13}\text{C}$  aplicada a la determinación de estructuras de  
diterpenos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Rosa María Rabanal Gallego**

DIRECTOR:

**Serafín Valverde López**

**Madrid, 2015**

T1  
547  
RAB

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS  
QUIMICAS

X- 53 - 053633-0

# RMN DE $^{13}\text{C}$ APLICADA A LA DETERMINACION DE ESTRUCTURAS DE DITERPENOS

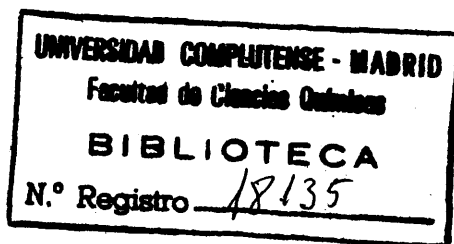
## MEMORIA

que presenta

ROSA MARIA RABANAL GALLEGO

para optar al grado de

DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS



INSTITUTO DE QUIMICA ORGANICA GENERAL DEL PATRONATO «JUAN DE LA CIERVA» (C.S.I.C.)

MADRID, SEPTIEMBRE 1976

RMN DE  $^{13}\text{C}$  APLICADA A LA  
DETERMINACION DE ESTRUCTURAS DE DITERPENOS

## I N D I C E

	<u>Pág.</u>
INTRODUCCION	
- Fundamentos de RMN .....	1
- Experimento de RMN .....	17
- Desplazamientos químicos .....	36
- Aplicación a productos naturales .....	45
DISCUSION	
- Espectro de beyerano .....	75
- 12,17-diacetoxi-beyer-15-eno .....	88
- Cálculo de los desplazamientos químicos de beyerano .....	109
- Efectos observados de los grupos hidroxilo sobre C-12 y C-17 .....	123
- Triacetato de conchitriol .....	132
- 7,12-diacetoxi-beyer-15-eno .....	144
- 1,12,17-triacetil-beyer-15-eno .....	164
- Efectos del grupo -CO- .....	180
- Efectos observados a consecuencia de la for mación de isopropil derivados .....	197
- 1-ceto-12,17-isopropilidendioxi-beyer-15- -eno .....	202
- Estudio del espectro de 7,12-diceto-beyer- -15-eno .....	211

	<u>Pág.</u>
- Esquema general para la determinación de estructuras .....	226
- Determinación del tipo de esqueleto ..	226
- Determinación del número y disposición de sustituyentes .....	230
- Modificaciones en el esqueleto .....	234
 PARTE EXPERIMENTAL	
- Técnicas generales utilizadas .....	257
- Diterpenos de la "Sideritis tragoniganum" y derivados .....	258
- Transformaciones realizadas para conseguir derivados aptos para los estudios de RMN de <sup>13</sup> C .....	278
 CONCLUSIONES .....	296
 BIBLIOGRAFIA .....	302

## INDICE DE TABLAS

	<u>Tabla nº.</u>	<u>Pág.</u>
Desplazamientos químicos experimentales del beyerano .....	1	76
Multiplicidad de los desplazamientos de beyerano .....	2	78
Multiplicidad de los desplazamientos de diacetato de tobarrol .....	3	78
Asignación de los desplazamientos químicos del beyerano .....	6	87
Desplazamientos químicos atribuidos a beyereno .....	8	98
Asignación de los desplazamientos químicos del diacetato de tobarrol .....	10	107
Asignaciones de los desplazamientos químicos del 2-acetoxi-beyer-15-eno .....	14	119
Asignación de los desplazamientos químicos de beyer-15-eno .....	15	124
Efectos observados de los grupos hidroxilo sobre C-12 y C-17 .....	16	125
Asignación de los desplazamientos químicos de triacetato de conchitriol .....	21	145
Desplazamientos químicos calculados para el 7,12-diacetoxi-beyer-15-eno .....	25	152
Asignaciones definitivas de los desplazamientos químicos del 7,12-diacetoxi-beyer-15-eno .....	26	153
Efectos observados de los grupos hidroxilo C-7, C-12 y C-17 .....	27	158
Multiplicidad de los desplazamientos químicos de 1,12,17-triacetil-beyer-15-eno .	30	165
Comparación de los desplazamientos químicos del tobarrol con los del 1,12,17-triacetil derivado .....	31	170

	<u>Tabla nº.</u>	<u>Pág.</u>
Asignación de los desplazamientos quími cos de 1,12,17-triacetil-beyer-15-eno ..	33	173
Efectos del grupo acetoxilo ecuatorial sobre C-1 .....	34	179
Efectos causados por un grupo hidroxilo sobre C-2 .....	35	179
Desplazamientos químicos calculados pa- ra el 7-ceto-12,17-acetoxi-ent-beyereno.	38	189
Desplazamientos químicos experimentales del 7-ceto-12,17-acetoxi-ent-beyereno ..	39	192
Efectos de la introducción del grupo 7- -ceto .....	40	193
Desplazamientos químicos del 7-ceto-12,17 -isopropilidendioxi-ent-beyereno .....	41	199
Efectos de la introducción del grupo iso propilideno .....	42	200
Espectro calculado del 1-ceto-12,17-iso propilidendioxi-ent-beyereno .....	43	203
Desplazamientos químicos experimentales del 1-ceto-12,17-isopropilidendioxi-ent -beyereno .....	46	206
Efectos del grupo 1-ceto .....	47	208
Desplazamientos químicos del compuesto 7,12-diceto-ent-beyereno .....	53	219
Efectos del grupo 12-ceto .....	54	224
Desplazamientos químicos calculados pa- ra el 7-ceto-atis-13-eno .....	57	244
Desplazamientos químicos calculados pa- ra el 7-ceto-16,17-isopropilidendioxi- atis-13-eno .....	59	248
Desplazamientos químicos para el 1-ceto -16,17-isopropilidendioxi-atis-13-eno ..	60	249
Efectos del grupo 16,17-etilendioxi en 13-atiseno .....	61	251

<u>Tabla nº.</u>	<u>Pág.</u>
Espectro de 12 ,17 diacetil ent-beyer- -15-eno .....	267
Espectro de 1 , 12 ,17 triacetil ent-be yer-15-eno .....	274
Espectro de 7 ,12 ,17 triacetil ent-be yer-15-eno .....	276
Espectro de 7 ,12 ,17 triacetil-estachano.	279
Espectro de 7- ceto 12,17 isopropiliden dioxi ent-beyer-15-eno .....	281
Espectro de 7 ceto 12,17 diacetil ent- -beyer-15-eno .....	283
Espectro de 7 ,12 diacetil ent-beyer- -15-eno .....	285
Espectro de 7,12 diceto ent-beyer-15-eno.	287
Espectro de ent-beyer-15-eno .....	288
Espectro de estachano .....	289
Espectro de 1-ceto-12,17 isopropolidendio ci ent-beyer-15-eno .....	292



## INTRODUCCION

Es ampliamente conocida la utilización que desde su descubrimiento, hace ya mas de 30 años, ha tenido la resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$  en la resolución de problemas químicos de toda índole (1).

El empleo de técnicas de resonancia magnética referidas a otros núcleos ha sido mucho mas restringido y, - concretamente en el campo de la química orgánica, apenas - cabe mencionar el  $^{13}\text{C}$  como núcleo de fundamental interés.

Aunque las primeras experiencias con  $^{13}\text{C}$  se realizaron ya en 1957, dificultades instrumentales, junto con la escasa abundancia de este isótopo en la naturaleza (1,1 %) restringían el interés de esta técnica al pequeño grupo de especialistas dedicados al estudio del fenómeno de resonancia. Sin embargo en los últimos 10 años el avance de la instrumentación ha hecho posible el estudio de moléculas - orgánicas complejas, utilizando muestras no enriquecidas -

que solo requieren un tiempo prudencial (varias horas) para la obtención del espectro.

Mas recientemente el uso rutinario de espectrómetros equipados con transformada de Fourier ha abierto las posibilidades de aplicación de la resonancia de  $^{13}\text{C}$  a sustancias naturales, al limitar drasticamente las necesidades de muestras abundantes (1 - 2 mmoles), que había constituido hasta hace poco el factor limitante mas grave en su aplicación a sustancias de este tipo.

Aunque los fundamentos del fenómeno de resonancia magnética nuclear son sobradamente conocidos nosotros vamos a permitir reseñar algunos de éstos a fin de encuadrar de forma apropiada algunos de los factores que influyen en el fenómeno de resonancia de este isótopo del -- carbono.

El fenómeno de la resonancia se representa esquemáticamente en la Fig. 1.

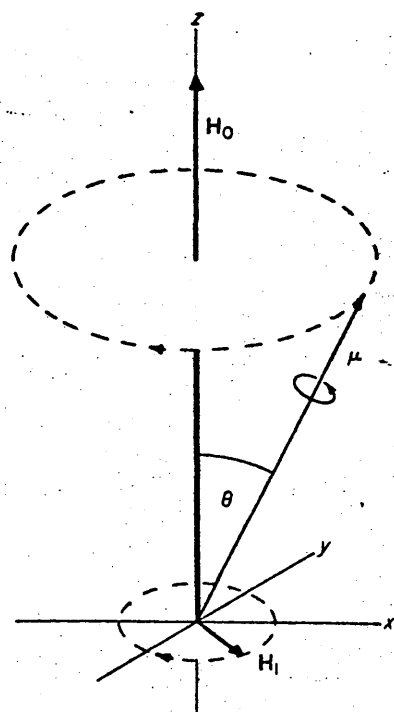


Fig. 1

Donde  $\mu$  es el momento magnético del núcleo en cuestión y  $H_0$  el campo magnético que se aplica, mientras que  $H_1$  es un pequeño campo ortogonal a  $H_0$  y rotatorio.

El tratamiento mecánico-cuántico de la interacción de  $H_0$  y  $\mu$  conduce a la expresión:

$$h\nu = \mu H_0 / I = \Delta E$$

donde  $\Delta E$  es la energía que separa dos estados adyacentes

del spin nuclear, como se indica en la Fig. 2.

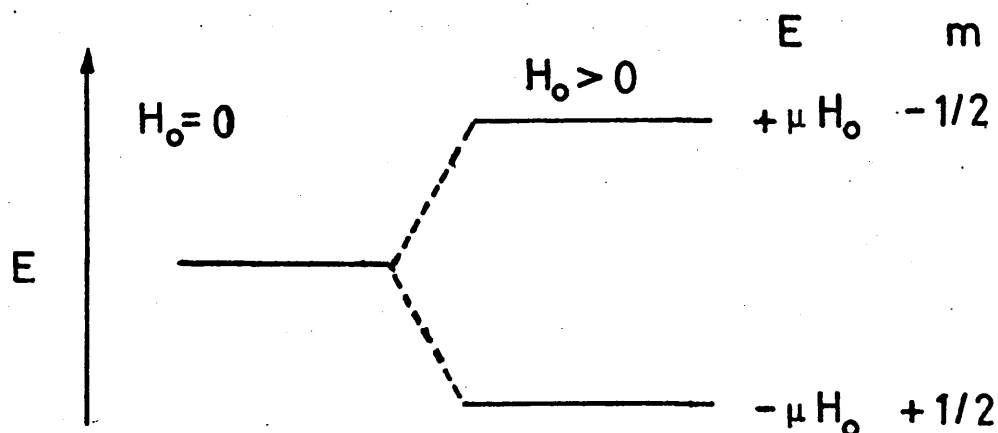


Fig. 2

Para núcleos de spin  $1/2$  solo son posibles dos - estados cuya separación es  $2 \mu H_0$ .

Las poblaciones relativas de estos dos estados - nos las da la ecuación de Boltzmann:

$$N_+/N_- = \exp. \left( - \frac{\Delta E}{KT} \right)$$

siendo  $N_+$  y  $N_-$  las poblaciones de los estados superior e - inferior respectivamente.

El exceso de población,  $n_{eq}$ , vendrá dado pues -  
por la expresión:

$$n_{eq} = (N_- - N_+)/N_- \simeq 2 \mu H_0/KT$$

(ya que para valores pequeños de  $x$ ,  $e^{-x} \simeq 1-x$ ).

En presencia del campo  $H_0$  se da una transferencia neta de spines desde el estado energético inferior al superior. Con el tiempo, este proceso llegaría a igualar - el nivel de ambas poblaciones, creándose una situación de "saturación", a menos que existan mecanismos mediante los cuales los spines en el nivel superior puedan relajarse al nivel inferior. (Esto mismo es aplicable al efecto del campo rotatorio  $H_1$ ).

Interesa ahora fijarse en cuales son los mecanismos que utilizan las moléculas para alcanzar esta redistribución de poblaciones que provoca  $H_0$  (ya que la emisión espontánea de energía de rf es prácticamente nula a estas --

frecuencias elevadas). El fenómeno, conocido como relajación, es posible de hecho, porque los núcleos no están completamente aislados de su entorno (el resto de la estructura molecular; la llamada "red") que posibilita la transferencia de energía no-radiante mediante un proceso que transcurre con velocidades de primer orden.

Los spines y la red pueden considerarse sistemas separados que coexisten manteniendo un nexo que, aunque --ineficiente, permite intercambiar energía térmica. Este nexo lo proporcionan los movimientos moleculares. Cada núcleo se encuentra próximo a cierto número de otros núcleos magnéticos tanto en la misma como en otras moléculas. Estos --núcleos vecinos se encuentran en movimiento con relación --al núcleo observado y este movimiento da lugar a campos --magnéticos fluctuantes. En la medida que estos campos fluctuantes locales posean componentes en la dirección  $H_1$  y --con frecuencias de precesión  $\nu_0$ , inducirán transiciones entre los niveles de energía ya que proporcionan campos equivalentes a  $H_1$ .

Este proceso se caracteriza por una "vida media"  $T_1$ , el recíproco de su constante de velocidad  $K$ , que se denomina el "tiempo de relajación spin-red".

Si las probabilidades de transiciones por unidad de tiempo se denominan  $W_+$  (para el paso al estado superior) y  $W_-$  (para el paso al estado inferior), la velocidad total de transiciones de spines, en ambas direcciones viene dada por:

$$K = \frac{1}{T_1} = W_+ + W_-$$

La transferencia neta de spines al estado inferior  $d_n/d_t$ , se puede expresar como:

$$d_n/d_t = (\dot{n}_{eq} - n)/T_1$$

que integrada nos da:



$$n = n_{eq} [1 - e^{-t/T_1}]$$

Por lo tanto  $T_1$  es el tiempo requerido para que la diferencia entre el exceso de población de spines y su valor de equilibrio disminuyan en la cantidad  $e$ .

Entre las causas posibles que contribuyen al proceso de relajación "spin-red", podemos citar:

- a) Relajación spin-rotación: Moléculas pequeñas y grupos metilos con rotación libre pueden ser relajados por un mecanismo en que intervienen los diversos niveles rotacionales de la molécula o grupo. - Este tipo de interacción compite con la interacción dipolo-dipolo en carbonos protonados pero es el mecanismo predominante para carbonos no protonados.
- b) Relajación debida a anisotropía del apantallamiento de un núcleo: Se da siempre que esta anisotropía sea significativa ya que puede dar lugar a campos magnéticos fluctuantes durante los movimientos

de la molécula en solución.

- c) Relajación escalar: Si el núcleo  $^{13}\text{C}$  está unido a un núcleo X que sufre un proceso rápido de relajación "spin-red" puede a su vez ser relajado a consecuencia de la interacción escalar fluctuante entre ambos núcleos. Este mecanismo adquiere preponderancia cuando el núcleo X tiene un spin  $I > 1/2$  (casos en que la relajación cuádrupolar, p.ej., - átomos de N), pero puede también ocurrir para  $X = ^1\text{H}$ .

La relajación escalar de núcleos de  $^{13}\text{C}$  queda confinada generalmente al proceso de relajación spin-spin (ver mas adelante).

- d) Relajación dipolo-dipolo: La ocasionan campos fluctuantes debidos a interacciones dipolo-dipolo con núcleos magnéticos vecinos (o electrones desapareados).

Para la mayoría de las moléculas orgánicas - el mecanismo de relajación dipolo-dipolo  $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$  suele ser el dominante para la relajación "spin-

red" del  $^{13}\text{C}$  (especialmente en carbonos protonados). Hay dos factores que determinan la eficiencia de este mecanismo dipolo-dipolo en cada caso particular: la constante magnetogírica ( $\gamma$ ) del núcleo que causa la relajación y la proximidad de ese núcleo al núcleo que se relaja.

Tanto en el r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  como en el de  $^1\text{H}$  los protones normalmente dominan la relajación dipolo-dipolo debida a su elevada constante magnetogírica (la relajación dipolo-dipolo es proporcional a  $\gamma^2$ , ver mas adelante).

La dependencia de este mecanismo con la distancia  $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$  es muy grande (proporcional a  $1/r^6$  donde  $r$  es la distancia internuclear). Por esta razón los carbonos protonados se relajan mas facilmente y este mecanismo es el dominante en estos casos.

Un tiempo largo de relajación "spin-red" indica que un núcleo dado no posee un mecanismo eficiente de rela

jación y es así fácil de "saturar". Para evitar ésto se --  
suelen utilizar velocidades rápidas de "barrido" o dismi-  
nuir la potencia de irradiación  $H_1$ , pero ambos procedimientos  
tienen una incidencia negativa en el experimento de --  
r.m.n., el primero porque deteriora la resolución y el se-  
gundo porque hace disminuir la intensidad de la señal, --  
mientras que el "ruido" de la línea base se mantiene.

De hecho los valores de  $T_1$  para un núcleo deter-  
minado dependen no solo del isótopo y su entorno químico --  
sino también del estado físico de la muestra. Para los lí-  
quidos,  $T_1$  es del orden  $10^{-2} - 10^2$  segundos (usualmente de  
1 - 10 segundos) mientras que los sólidos tienen  $T_1$  mucho  
mayores (hasta de varias horas).

En los espectros de RMN de alta resolución, las  
señales de absorción, observadas para cada una de las transi-  
siciones, muestran forma Lorentziana que se aproxima a su  
anchura natural. Por consiguiente, las anchuras de estas --  
señales se pueden interpretar basándonos en el principio --

de incertidumbre de Heisenberg:

$$\Delta E \cdot \Delta t \approx h$$

$$\Delta \nu \cdot \Delta t \approx 1$$

La línea que resulta de una sola transición cabe esperar que sea del orden:  $1/T_1$ . Para líquidos se obtienen valores típicos de 0,1 - 10 Hz.

Hay sin embargo casos, en que la anchura de banda no está solo controlada por  $T_1$ , ésto es, las bandas son mas anchas de lo esperado. Por consiguiente es necesario - admitir un segundo proceso de relajación denominado relajación spin-spin, que se representa por  $T_2$  y que puede ser - definido:

$$\Delta \nu \cdot T_2 \approx 1$$

y que se atribuye a la interacción con dipolos magnéticos vecinos al que se considera. A veces los tiempos  $T_1$  y  $T_2$ , también se denominan tiempos de relajación "longitudinal"

y "transversal" respectivamente, porque  $T_1$  gobierna la velocidad del cambio de magnetización a lo largo del eje Z, mientras que  $T_2$  lo hace en el plano XY.

Quizás la diferencia esencial entre estos dos -- tiempos de relajación es que mientras  $T_1$  está relacionado con los niveles de población de los diversos estados energéticos (es una medida, por tanto del fenómeno de "saturación"),  $T_2$  define solo la anchura de la línea o banda de resonancia de acuerdo con la expresión:

$$\delta_w = 2/T_2$$

(anchura a la altura media)

Parece también conveniente hacer referencia a las sensibilidades relativas de los diversos isótopos para el experimento de r.m.n. Utilizando un grupo de ecuaciones fenomenológicas, conocidas como ecuaciones de Bloch, cabe -- describir muchas de las características del r.m.n., entre ellas, esta a que acabamos de aludir y que relaciona la am

plitud máxima de una señal de absorción  $V$  con los parámetros experimentales. Las condiciones óptimas son:

$$(\gamma H_1)^2 T_1 T_2 = 1$$

Para las condiciones experimentales dadas y a temperatura constante, la magnitud de la señal, a una frecuencia dada es proporcional a:

$$N (I + 1) \mu \omega_0^2$$

y a un campo dado, proporcional a:

$$N \left[ (I + 1)/I^2 \right] \mu^3 H_0^2$$

De aquí cabe comparar las sensibilidades relativas de varios isótopos. Así se encuentra que para el mismo  $H_0$ , los núcleos de  $^{13}\text{C}$  son  $\approx 5700$  veces menos sensibles que los protones y de aquí se ha derivado unos de los mayores obstáculos para el desarrollo de las aplicaciones del

r.m.n. a este núcleo.

Señalemos por último que el descubrimiento básico que desató el interés de los químicos orgánicos por la espectroscopía de r.m.n. fue la constatación de que existían diferencias en las frecuencias de resonancia de una misma especie de núcleo aunque químicamente no equivalentes.

Los electrones que rodean al núcleo tienden a reducir  $H_0$  a un valor  $H_i$  y la magnitud de esta disminución es característica del entorno químico de ese núcleo. Los parámetros aquí implicados se relacionan mediante la expresión:

$$H_i = H_0 (1 - \sigma_i)$$

donde  $\sigma_i$  es la constante de apantallamiento del núcleo i.

Es práctica bastante común relacionar los apantallamientos de un núcleo dado a los de otro que se toma co-



mo referencia; como sigue:

$$\frac{H_i - H_j}{H_j} 10^6 = \frac{\nu_i - \nu_j}{\nu_j} 10^6$$

esto es lo que se conoce como apantallamiento relativo en partes por millón.

En este contexto conviene señalar que la variación en apantallamientos del núcleo  $^{13}\text{C}$  es aproximadamente 20 veces mayor que el de protones.

Hemos pues señalado la importancia que poseen - los mecanismos de relajación (con sus tiempos característicos  $T_1$  y  $T_2$ ) y que nos fijan tanto los límites de un proceso, siempre a tener en cuenta, como es la "saturación", - así como su influencia sobre la amplitud máxima de la señal que se obtiene. El efecto de  $T_2$  sobre la resolución o anchura de la señal de resonancia no suele ser un factor - limitativo en los espectros de r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  por las razo-

nes que daremos mas adelante al hablar del experimento de RMN en sí.

La utilidad del método de r.m.n. deriva de la -- sensibilidad que muestran las frecuencias de resonancia de un núcleo con relación a la estructura química y lo que se puede denominar el "entorno molecular".

El experimento de RMN..- De acuerdo con la Fig. 1 el campo  $H_1$  desvía al vector de magnetización  $M$  (resultante del conjunto nuclear) del eje  $H_0$ , generando por tanto una magnetización en el plano  $XY$ . Tan pronto como el -- sistema es perturbado se observan los efectos del proceso de relajación al volver el sistema a su equilibrio después de haber absorbido energía de radiofrecuencia del campo  $H_1$ . Durante este tiempo la magnetización en el plano  $XY$  puede ser detectada mediante una bobina montada a lo largo del -- eje  $Y$ .

En un experimento de r.m.n. típico la frecuencia

de excitación  $\nu$  se la hace "barrer" un entorno de frecuencias que cubren todas las posibles líneas de resonancia de interés. Cuando  $\nu$  alcanza una frecuencia de resonancia -- que conduce a una absorción o emisión de energía tiene lugar una transición entre dos niveles contiguos obteniéndose así la típica señal Lorentziana de absorción con la que todos estamos familiarizados.

La gran ineficiencia de este tipo convencional - de r.m.n. con barrido de frecuencias (o de campo) (también conocido como r.m.n. de onda continua) radica en el hecho de que en cada instante solamente observamos una frecuencia. Así p. ej. en r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  a 23,5 KG donde los desplazamientos químicos posibles cubren una amplitud de 5000 Hz ( $\sim 200$  ppm) cada línea de resonancia (con una anchura de 1 Hz) es observada 1/5000 del tiempo utilizado. Un barrido rápido atenúa algo este problema al permitir aumentar la potencia de la fuente de rf sin que tenga lugar la saturación pero, como ya indicamos, disminuye la resolución al ensancharse artificialmente las líneas con el ba-

rrido rápido.

Otro método para generar espectros de RMN utiliza una técnica de transientes mediante la cual la muestra es irradiada con un impulso, relativamente corto, de energía de rf con la frecuencia de resonancia o de una frecuencia próxima, que produce excitación de un entorno definido de frecuencias (y no de una frecuencia sola) (un impulso - de  $\sim 50\mu$  seg. produce excitaciones en una anchura de banda de  $\sim 5000$  Hz). La duración de estos impulsos de rf es corta comparada con  $T_1$  y  $T_2$  y la señal se detecta después de cada impulso. Este impulso desvía al vector M del eje Z ( $H_0$ ) y lo que se registra es la curva de decrecimiento exponencial de la magnetización.

Cada impulso desvía los spines de  $^{13}\text{C}$  de su orientación de equilibrio con el campo magnético, generando así una señal, que después del impulso decrece hasta cero de una forma característica, restableciéndose así la posición de equilibrio. Esta (FID) disminución armónica de la induc

ción es la transformada de Fourier del espectro de resonancia normal (o sea aquel en que la muestra se irradia con una onda continua) y su aspecto depende fundamentalmente de dos factores: la energía del pulso y el número de señales de resonancia independientes que contribuyen a ella.

La señal FID corresponde pues a una "reirradiación" simultánea de todas las frecuencias absorbidas por los distintos tipos de núcleos de  $^{13}\text{C}$  que haya en la muestra.

El FID que corresponde a la absorción de una sola frecuencia (p. ej. una absorción singlete en un espectro de  $^{13}\text{C}$  con desacoplamiento de protones, ver mas adelante) es una curva sinusoidal de disminución exponencial. La frecuencia de la curva sinusoidal es igual a la diferencia entre la frecuencia central del pulso de excitación de rf y la frecuencia de rf de esa absorción particular (o sea la frecuencia Larmor de ese núcleo). El resultado es el indicado en la Fig. 3.

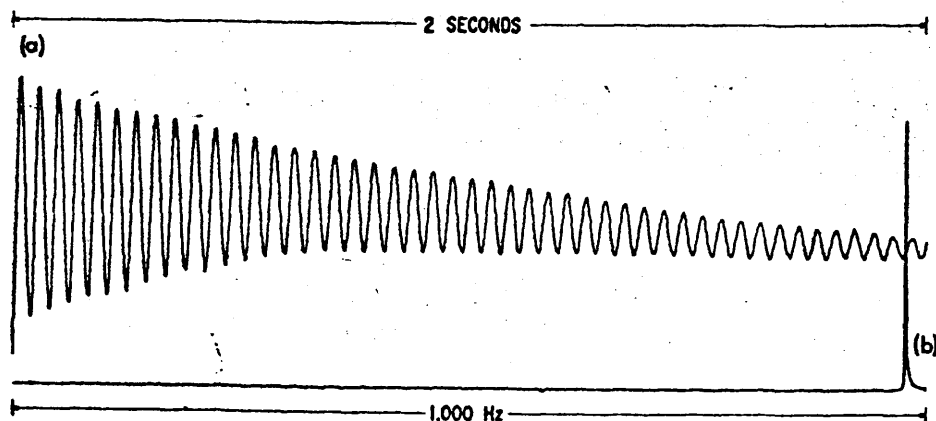
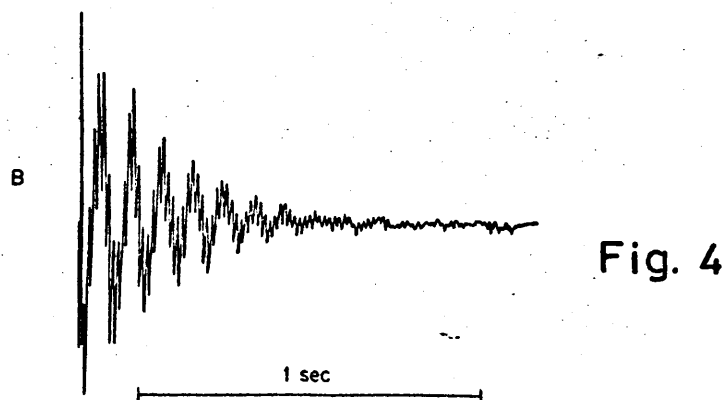


Fig. 3

En este caso la frecuencia Larmor está a 23 Hz - del centro de la frecuencia de rf. La curva sinusoidal con tiene 46 ciclos. Por tanto la frecuencia de precesión es -  $46/2 = 23$  Hz. El espectro de la transformada de Fourier se indica en la traza inferior. La fuente de irradiación está en el extremo derecho y el pico aparece a 23 Hz de este ex tremo.

Así pues el FID correspondiente a una sola línea de resonancia es una curva sinusoidal con disminución expo

nencial fácilmente interpretable. Cuando tienen lugar, sin embargo, dos o mas absorciones de energía la curva es mas compleja (ver Fig. 4).



El entorno efectivo de desplazamientos químicos cuya resonancia puede ser detectada por un solo pulso depende inversamente de la potencia del pulso. Así pulsos - muy cortos ( $\sim 1 \mu\text{seg.}$ ) de alta potencia permiten irradiar un espectro de varios gauss. La técnica de acumulación (time-overaging) se utiliza en combinación con este sistema - de pulsos para alcanzar una mejor relación S/N. Cada señal, de las que siguen a un pulso, se almacena y se acumula un número suficiente de pulsos como para obtener una buena relación S/N (señal/ruido).

El factor, de los mencionados previamente, que - mas seriamente limita la eficiencia de esta técnica es el tiempo de relajación  $T_1$ , ya que la velocidad de repetición del pulso debe ser mayor que  $T_1$  (a fin de permitir que se restablezca el equilibrio después de cada pulso).

A pesar de esta limitación, esta técnica parece superior a las de irradiación por onda continua (steady-state), porque como ya hemos dicho aunque no siempre mejora la relación S/N, si acorta sensiblemente el tiempo necesario para obtener un espectro, y además suele dar señales con una anchura mas próxima a la "real" que la que se obtiene por las otras técnicas.

La curva, que se produce siguiendo un impulso de rf contiene toda la información característica de la señal de absorción. Una transformada de Fourier de esta señal de decrecimiento nos permite obtener el espectro de absorción. Esta técnica presenta ciertas ventajas sobre otros métodos en los que es preciso realizar un barrido de frecuencias,



o de campo, para conseguir la señal de absorción de cada uno de los núcleos de la muestra. Especialmente en lo relativo al tiempo necesario para obtener los datos que es muchísimo menor con esta técnica de transientes, que lo sería con cualquiera de las técnicas convencionales.

El factor tiempo es de extremada importancia en el caso de la resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  por varias causas entre las que cabe destacar la escasa abundancia de este isótopo en muestras no enriquecidas (1,1 %) y la baja sensibilidad (  $\sim 5.700$  veces menos sensible que el  $^1\text{H}$ ) del  $^{13}\text{C}$  ante el experimento de resonancia. La combinación de estos dos factores hacen imprescindible el uso de algún accesorio de acumulación para obtener un espectro de  $^{13}\text{C}$ , lo que con técnicas convencionales obliga a la acumulación de cientos y, frecuentemente, miles de barridos, -- haciendo así prácticamente inviable la aplicación rutinaria de esta técnica.

Por contra el método de transientes, cada uno de

ellos de escasa duración, reduce a solo unas horas el tiempo requerido para obtener el mismo resultado.

En una molécula orgánica cada resonancia de  $^{13}\text{C}$  se presenta acoplada no solo a los protones que tiene directamente unidos (con  $J_{\text{CH}}$  grandes  $> 125 \text{ Hz}$ ) sino también a protones que pueden estar separados por 2 - 4 enlaces ( $J < 20 \text{ Hz}$ ). Así cuando no se desacoplan estos protones los espectros de r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  se presentan como multipletes - con acoplamientos de largo alcance, mal resueltos que ensanchan apreciablemente cada pico. El solapamiento de estos multipletes complica aún mas la situación.

Con el fin de simplificar el espectro obtenido - se recurre a técnicas de desacoplamiento de los núcleos implicados. En un principio este desacoplamiento se llevó a cabo irradiando solo la frecuencia de un  $^1\text{H}$  en cada instante. Así el espectro de  $^{13}\text{C}$  podía presentar una resonancia de  $^{13}\text{C}$  singlete entre muchos multipletes parcialmente desacoplados. Posteriormente se introdujo un procedimiento --

("noise decoupling") que permite el desacoplamiento simultáneo de todos los protones de una molécula (2).

Se utiliza una frecuencia de desacoplamiento de  $^1\text{H}$  como centro de una banda de excitación definida y esta frecuencia se modula mediante un generador de ruido, obteniéndose así una excitación efectiva para una amplitud de frecuencias preestablecidas. Esta amplitud puede abarcar a todos los protones de una muestra.

Aparte de simplificarse así el espectro, se consigue un aumento de sensibilidad (con relación al espectro acoplado) no solo debido al colapso de los multipletes en singletes sino también por el efecto simultáneo de incremento en sensibilidad que provoca la entrada en juego del efecto Overhauser nuclear (NOE).

Al irradiar los protones de una muestra se modifica la distribución de Boltzmann de los niveles energéticos superior e inferior del  $^1\text{H}$  (que puede llegar e igualar

se o sea a "saturar" la muestra de protones). Los núcleos de  $^{13}\text{C}$  dependen en gran medida de los núcleos de  $^1\text{H}$  para efectuar su relajación "spin-red". Estos núcleos reaccionan a la "saturación" de los niveles energéticos de los protones cambiando las poblaciones de sus propios niveles energéticos, lo que conduce a un exceso de núcleos en el nivel energético mas bajo del  $^{13}\text{C}$  (con relación al valor de equilibrio). Experimentalmente ésto se traduce en que mas energía de rf será absorbida por los núcleos de  $^{13}\text{C}$  como resultado de una población mas grande en el nivel energético inferior.

En un experimento de r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  con desacoplamiento de protones (simbolicamente expresado  $^{13}\text{C} [^1\text{H}]$ ). El incremento de sensibilidad debido al NOE es 2988 o sea que si el NOE es totalmente operativo cada átomo de carbono tendrá un pico de una intensidad 2988 veces mas grande que cuando no se irradia  $^1\text{H}$ .

El efecto, como hemos dicho, está ligado a la in

fluencia que sobre el relajamiento del  $^{13}\text{C}$  tienen los átomos de  $^1\text{H}$ . Influye asimismo la importancia que poseen las interacciones dipolo-dipolo  $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$  en el citado mecanismo.

Cuando otros mecanismos de relajación poseen un peso considerable en el mecanismo de relajación se traduce en un efecto menor sobre la sensibilidad del NOE.

Este método de obtener el espectro de r.m.n. de  $^{13}\text{C} [^1\text{H}]$  presenta algún otro inconveniente, entre los mas destacados hay que señalar que al obtener solo señales de singletes se pierde todo tipo de información sobre constantes de acoplamiento y por tanto sobre la naturaleza de -- esos átomos de carbono.

El espectro que se obtiene nos proporciona como única información el conocimiento del desplazamiento químico de cada uno de los átomos de carbono no-equivalentes.

Esta información, sobre valores de desplazamiento químico, se suele completar con la obtención del espectro de "off-resonance". Este procedimiento que se puede -- considerar como un desacoplamiento parcial de las interacciones protón-carbono, y que tiene como resultado visible el debilitamiento de las constantes  $J_{CH}$ , permite asignar a cada una de las señales del espectro totalmente desacoplado su multiplicidad correspondiente (singlete, doblete, - etc.) pudiendo así clasificar estas señales por grupos de carbonos metínicos, metilénicos, etc. Así pues con esta -- técnica de "off-resonance", aunque desaparece la información que pudiera proporcionarnos el conocimiento de las -- constantes  $J_{CH}$ , se reduce el tiempo de obtención del espectro y facilita su interpretación (el valor elevado de las  $J_{CH}$  (100 - 300 Hz) hace que solapen fácilmente los multipletes originados por señales contiguas).

En este tipo de experimento de "off-resonance" -- la fuente de irradiación de  $^1H$  se mantiene con una elevada potencia pero el centro de su frecuencia se desplaza 500 -

1000 Hz de la frecuencia de resonancia de los protones - irradiados y se desconecta el generador de "ruido".

El acoplamiento que se observa en estas condiciones que se denomina reducido o residual es una función del verdadero acoplamiento  $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ , de la potencia utilizada en la fuente de irradiación y del "desplazamiento" de frecuencias con que estemos operando.

Modificando p. ej. éste último es posible resolver grupos de líneas que aparezcan superpuestos y se consigue así facilitar las asignaciones.

Por último cabe citar un tercer método de desacoplamiento que resulta muy útil en la asignación específica de una determinada señal de resonancia a un núcleo concreto. En éste un desacoplamiento en que se eliminan específicamente los acoplamientos  $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$  de un núcleo concreto. Cuando se puede identificar en un r.m.n. de  $^1\text{H}$  la señal debida a un determinado protón es posible irradiar (y por --

tanto desacoplar) solo ese protón (o protones equivalentes) utilizando una potencia de rf baja. El resultado que se observa en el espectro de r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  es el colapso a singlete de la señal del átomo de carbono ligado a ese protón mientras que las otras señales de los carbonos protonados mantienen sus acoplamientos C - H. Así pues es posible relacionar las líneas espectrales de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

Señalemos por último que una serie de factores - hacen que la medida de áreas (o integración) en un espectro de r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  proporcione mucha menos información - que en su equivalente de  $^1\text{H}$ .

Hay dos razones para que no haya correlación entre el número de núcleos de carbono incluidos en un pico y el área integrada en ese pico. Estos factores son, unos -- tiempos de relajación "spin-red" relativamente largos, y - la incidencia variable del efecto NOE en cada núcleo.

Las intensidades de las resonancias de  $^{13}\text{C} [^1\text{H}]$



pueden variar, dentro de una misma molécula, como resultado de los aumentos provocados por el NOE, que no es idéntico para todos ellos. Esto ocurre porque, en la mayoría de las moléculas, los mecanismos de relajación dipolo-dipolo pueden no ser dominantes incluso en carbonos protonados. - Esto hace que las intensidades observadas no guarden una relación lineal con el número de núcleos, contrariamente a lo que ocurría en los espectros de protones.

En experimentos de cmr de onda continua (cw) se utilizan como ya indicamos barridos relativamente rápidos (50 segs.). Aquellos núcleos de  $^{13}\text{C}$  que posean un tiempo de relajación  $T_1$ , relativamente largo, quedarán parcialmente "saturados" a consecuencia de los "barridos" precedentes. (Hay que tener presente que se requieren aproximadamente cinco veces el tiempo de relajación para restaurar una distribución de Boltzmann al 99 % de su valor de equilibrio). La señal que se obtenga de un núcleo parcialmente saturado será de intensidad inferior a la que se obtiene de un núcleo cuyo  $T_1$  es mucho menor que el tiempo que re-

quiere cada "barrido".

En experimentos de cmr de transformado de Fourier (FT) la situación es incluso peor porque el tiempo de cada "barrido" (o sea pulso en este caso) es mucho mas corto -- (0,1 - 1 seg.). Los tiempos de relajación de la mayor parte de los compuestos orgánicos son mayores que 0,1 - 0,2 seg. Cuando  $T_1$  es análogo a la velocidad de repetición experimental, incluso ligeras diferencias en  $T_1$  entre los diversos núcleos de una muestra conducen a unas diferencias apreciables en las áreas de los picos respectivos. Si se pretendiese medir las áreas de los picos habría que utilizar una cadencia de pulsos  $\simeq 5$  veces el mayor valor de  $T_1$  de un núcleo cuya área se quiere medir. En este caso el cmr FT perdería su mayor ventaja sobre el cmr de barrido en onda continua.

Pero además hay que tener en cuenta que aún asegurándonos que no se produce saturación de núcleo alguno en la muestra, no se mantiene la relación nº de carbonos - área

de los picos ya que en los espectros con desacoplamiento - de protones (aquellos en que sería mas fácil medir ese -- área) opera el efecto NOE en condiciones desiguales para - cada núcleo de la muestra como ya señalabamos anteriormen- te.

A ésto se añaden ciertos factores instrumentales que pueden contribuir al error en la medida de la intensidad de una señal. Uno de estos radica en el equipo generador de impulsos y el otro en la existencia de un número limitado de canales de datos (palabras del ordenador) para - el almacenamiento de los datos espectrales tanto en cmr de onda continua, como en transformada de Fourier.

Los desplazamientos químicos obtenidos se suelen referir a un standard interno (TMS normalmente). Los instrumentos suelen estar dotados con un dispositivo de "loc- king" con lo que la precisión de las medidas suele ser bastante alta. Hay que señalar que una precisión de 0,1 ppm, para espectros de  $^{13}\text{C}$ , es comparable a la precisión de la

mayor parte de los espectros de  $^1\text{H}$  publicados ya que los desplazamientos de  $^{13}\text{C}$  tienen una amplitud 25 veces mayor que los de  $^1\text{H}$ .

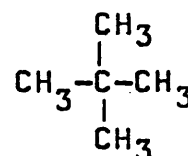
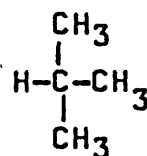
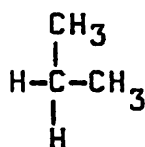
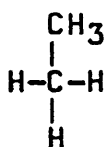
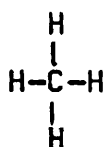
Los desplazamientos químicos de los disolventes mas usuales (con relación al TMS) son los siguientes:

TABLA I

Desplazamientos químicos ( $\delta_{\text{C}}$ ) de disolventes usuales

<u>Compuesto</u>	<u><math>\delta_{\text{C}}</math></u> (ppm, con referencia a TMS)
Sulfuro de carbono .....	192,8
Benceno .....	128,7
Tetracloruro de carbono .....	96,0
Cloroformo .....	77,2
Dimetilsulfóxido .....	40,4
Ciclohexano .....	27,7
p-Dioxano .....	67,4

Desplazamientos químicos.— Desde los primeros estudios con alcanos (1) se puso de manifiesto (para la serie metano, etano, propano, isobutano y neopentano)



que la sustitución de un hidrógeno por metilo se traducía a un desapantallamiento del carbono del orden de  $\sim 9$  ppm. Este es el denominado efecto alfa, prácticamente general, para todo tipo de compuestos, aunque la magnitud del efecto varía de una clase a otra de sustancias. Una tendencia similar se aprecia en la sustitución de un hidrógeno beta por un metilo. Se denomina a su vez este efecto como efecto beta y es, quizás sorprendentemente de magnitud y signo análogos al efecto alfa.

La sustitución de un hidrógeno por un metilo, en la posición gamma también produce un cambio previsible en

el desplazamiento del carbono, aunque en este caso, efecto gamma, el signo es opuesto al de los dos anteriores (efecto apantallante) y su magnitud es bastante inferior.

Sustituciones de hidrógeno por metilo, en carbonos mas remotos, tienen escaso efecto en el desplazamiento químico ( $\delta_c$ ) aunque es interesante señalar que este efecto es bastante constante ( $\sim + 0,3$  y  $\sim + 0,1$ , o sea desapantallante, para los carbonos en posición  $\delta$  y  $\epsilon$  respectivamente).

Otra de las características, y precisamente una de gran utilidad en las posibles aplicaciones de esta técnica de r.m.n. de  $^{13}\text{C}$ , es que la mayoría de los efectos observados son aproximadamente aditivos, lo que nos permite, - aunque sobre bases puramente empíricas predecir, con cierta confianza el desplazamiento químico de los átomos de un compuesto, siempre que se disponga de modelos con estructura análoga.

En cuanto a los hidrocarburos alicíclicos, un tipo de sustancias que nos interesan a nosotros de un modo -- especial, muestran, con excepción del ciclopropano, escasas diferencias en su desplazamiento químico en función -- del tamaño del anillo (ver Tabla II).

T A B L A   I I

Desplazamientos químicos de los cicloalcanos usuales

<u>n (C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>)</u>	<u>δ<sub>C</sub></u> (ppm, a partir de TMS)
3	- 2,6
4	23,3
5	26,5
6	27,8
7	29,4
8	27,8
9	27,0
10	26,0

En general (excepción hecha del ciclopropano) se mueven en un entorno de ~ 6 ppm.

El efecto de la sustitución (fundamentalmente -- por un grupo metilo) ha sido estudiado sobre todo en anillos de 6 y 5 miembros (3,4). Los efectos de esta sustitución guardan un cierto paralelismo con los señalados para los hidrocarburos lineales. Las contribuciones mas importantes, cuantitativamente, se producen, como allí, en los carbonos alfa y beta, pero quizás sea mas importante y -- ofrezca una información mas variada, el hecho de que otras contribuciones mas alejadas ofrezcan una gran dependencia de aspectos estereoquímicos.

Utilizando, un gran número de compuestos, ha sido posible asignar valores bastante precisos al efecto que cabe esperar de este tipo de sustituyentes (ver Tabla III).

Cabe destacar el efecto gamma apantallante de un metilo axial, así como los efectos apantallantes de las -- disposiciones geminales y vecinales. También cabe señalar aunque no se recoge expresamente en la Tabla III que los -- metilos axiales absorben a campo mas alto que los ecuato-



T A B L A III

Efecto del sustituyente metilo sobre el  $\delta_c$  de ciclohexanos

<u>Sustituyente</u>	<u>Parámetro (ppm)</u>			
	<u><math>\alpha</math></u>	<u><math>\beta</math></u>	<u><math>\gamma</math></u>	<u><math>\delta</math></u>
CH <sub>3</sub> -ecuatorial .....	+5,6 $\pm$ 0,2	8,9 $\pm$ 0,1	0,0 $\pm$ 0,6	-0,3 $\pm$ 0,2
CH <sub>3</sub> -axial .....	+1,1 $\pm$ 0,4	+5,2 $\pm$ 0,3	-5,4 $\pm$ 0,2	-0,1 $\pm$ 0,3
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -geminal .....	-3,4 $\pm$ 0,6	-1,2 $\pm$ 0,4		
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -vecinal	diecuatorial ....	-2,3 $\pm$ 0,3		
	axial-ecuatorial	-3,1 $\pm$ 0,6		

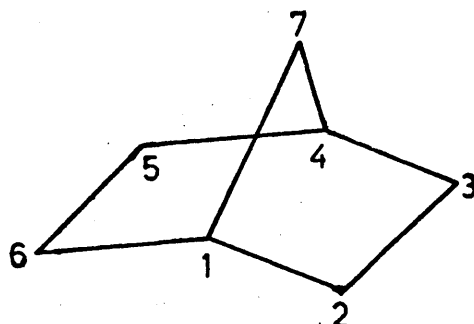
riales. Datos mas recientes sobre alquilcicloalcanos (5,6) confirman estas conclusiones.

Los primeros estudios con hidrocarburos policíclicos, adamantano y norbornano concretamente, llevaron a la conclusión de que la noción de aditividad tenía escaso valor cuando se trabajaba con estas sustancias. Sin embargo, conforme veremos a lo largo de nuestra discusión, esta noción pesimista se puede considerar superada en parte y es perfectamente posible predecir, utilizando los factores -- adecuados, el desplazamiento químico de cada uno de los átomos de carbono de una decalina, o decalina sustituida, siempre que cada uno de los anillos adopte la conformación de silla. Este tipo de factorización, del que hablaremos -- en nuestra discusión se presta, sin lugar a dudas a ser -- aplicado a otras conformaciones o a la existencia de puentes carbonados (tan frecuentes en las sustancias naturales) siempre que se disponga de un volumen de información adecuado.

Hay que tener presente, p. ej., que en este tipo de compuestos el efecto beta de un grupo metilo es diferente según se ejerza sobre un carbono secundario o terciario (7), y aún mas atenuado en carbonos cuaternarios.

Algo parecido ocurre con el efecto alfa aunque - la tendencia es mas irregular. Así la sustitución sobre un metileno o metilo suele producir un efecto apreciable (4,5 - 7,3 ppm en norbornanos), pero la sustitución de los metilos sobre C-7 no produce efecto alguno como se observa al comparar los  $\delta_{C-7}$  de 1-metilnorbornano con 1,7,7-trimetilnorbornano (como veremos en el transcurso de la Discusión la misma observación es aplicable en el caso de las decalinas).

Los efectos gamma suelen ser apantallantes como ya cabía esperar, aunque la magnitud es bastante variable:



Así cabe destacar el elevado valor de los desplazamientos ocasionados por el metilo sobre C-7 ( $\sim - 8$  ppm), en relación con los que son atribuibles al metilo sobre -- C-1, así como el desplazamiento de C-6, en 2-endo-metilnorbornano, en relación con C-6 en norbornano ( $\sim - 7,4$ ).

En la mayoría de los casos el reemplazamiento de hidrógeno por metilo tiene escaso efecto en las posiciones delta.

En esta Introducción no pretendemos realizar un - resumen completo de los conocimientos y reglas generales, - que tanto para grupos de compuestos (alquenos, alquinos, - aromáticos, carbonílicos, etc.) como para sustituyentes en

cada uno de esos grupos se han elaborado en los últimos -  
años. Nos hemos fijado soméramente en aquellos que poseen  
mayor importancia para el trabajo que vamos a exponer y -  
volveremos a aportar los datos imprescindibles para nues-  
tros razonamientos siempre que surja algún caso concreto a  
lo largo de nuestra exposición.

Basta añadir que por lo general, otros sustituyentes (hidroxilo, metoxilo, acetilo, halógeno, etc.) ejercen un efecto análogo al que hemos indicado para el grupo metilo, con ciertas singularidades que señalaremos en cada caso.

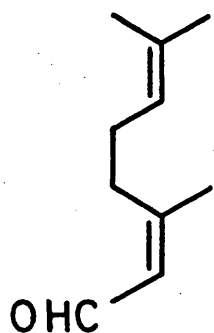
## APLICACION A PRODUCTOS NATURALES.

A pesar de que las posibilidades de aplicación -- de esta técnica de r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  al estudio de productos -- naturales se puede decir que se inician en la década de -- los años setenta, son numerosos los trabajos que se han pu**bl**icado sobre alcaloídes, antibióticos, esteroides, etc., trabajos a los que nos referiremos mas adelante con cierto detalle.

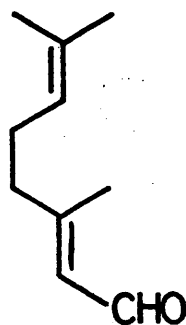
Los primeros resultados obtenidos en este campo de los productos naturales ya indicaron que "aunque los -- desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$  están influenciados por -- los mas pequeños cambios estructurales y estereoquímicos, estos cambios normalmente siguen un orden regular y predecible" en palabras de J. D. Roberts (8).

Así, p. ej., considerando el caso de monoterpenos acíclicos resulta bastante fácil de asignar los espectros de un par de isómeros geométricos tales como el cis-

(I) y trans-citral (II) (ver Tabla 1).



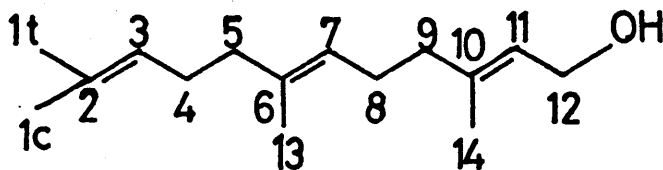
(I)



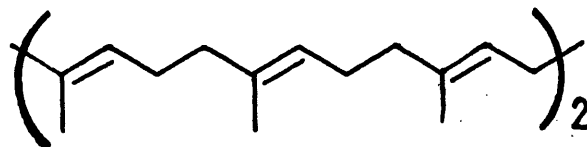
(II)

Lo mismo cabe decir de la comparación de los espectros de farnesol (III) y escualeno (IV) plenamente de acuerdo con la naturaleza dimérica de este último y fácilmente predecible, por tanto, con los datos del primero:

(III)



(IV)



T A B L A 1\*

Atomo	Cis-citral (I)	Trans-citral (II)	Farnesol (III)	Escualeno (IV)
1c	17,7	17,7	17,7	17,8
1t	25,6	25,6	25,7	25,8
2	133,2	132,6	131,1	130,9
3	123,4	123,8	125,3	125,3
4	27,5	26,3	27,2	27,3
5	32,8	40,0	40,0	40,2
6	162,4	162,4	135,2	135,1
7	129,0	127,8	124,6	124,9
8	189,7	190,3	25,9	27,2
9	-	-	40,1	40,2
10	-	-	137,4	134,9
11	-	-	125,0	124,9
12	-	-	58,9	28,1
13	24,7	17,3	14,0	16,2
14	-	-	16,2	16,2

\*  $\delta_c$  relativos al TMS.

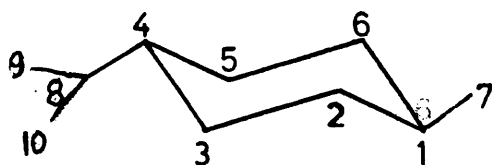
TMS  
 $\delta_{S_2C}$  192,8



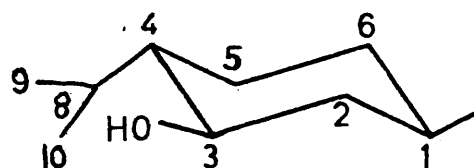
En el caso del cis- y trans-citral (comps. I y II respectivamente) las variaciones significativas se presentan para C-5 y C-13 fundamentalmente, eclipsados en cada uno de estos compuestos con el átomo C-8, que por tanto refleja una variación muy pequeña al pasar de un isómero - al otro.

El caso de los espectros de farnesol y escualeno (Tabla 1, comps. III y IV respectivamente) es aún mas espectacular pues, pudiendo considerarse el último, al menos de una manera formal, como dímero del primero su espectro efectivamente se corresponde con el de farnesol con bastante precisión, excepción hecha, como es natural de la señal de C-12 del farnesol que aparece a campo mas bajo como -- efecto del sustituyente hidroxílico. El desplazamiento que se aprecia para C-8 y C-13 es muy posible que responda a - un cambio conformacional que se da en la molécula (implicando los enlaces C-7, C-8 ó C-8, C-9) al pasar de farnesol a escualeno.

El caso de monoterpenos cíclicos (8) como mentano (V) o mentol (VI) son asimismo referibles al de ciclohexanos sustituidos sobre los que existe una amplia información (9).



(V)



(VI)

La predicción del mentol (VI) es bastante sencilla cuando se dispone de datos (10) sobre el trans-2-isopropilciclohexanol, basta añadir a estos datos el efecto (9) que supone introducir un grupo metilo ecuatorial para obtener unas predicciones sobre cuales deben ser los desplazamientos químicos ( $\delta_C$ ) del mentol (VI). Estos datos están recogidos en la Tabla 2.

Por el contrario para deducir las contribuciones del grupo -OH en mentol, no se dispone de un buen modelo -

T A B L A 2

Espectro observado y calculado (2,3) del mentol (VI)

<u>Compuesto</u>	<u>C-1</u>	<u>C-2</u>	<u>C-3</u>	<u>C-4</u>	<u>C-5</u>	<u>C-6</u>	<u>C-7</u>	<u>C-8</u>	<u>C-9</u>
Trans-2-isopropil ciclohexanol	25,9	36,3	71,7	50,5	23,8	25,8	25,2	16,1	21,0
$\Delta \delta_c$ -de Me									
ecuatorial	6,0	9,0	-	-0,2	-	9,0	-	-	-
Mentol (calculado)	31,9	45,3	71,7	50,3	23,8	34,8	25,2	16,1	21,0
Mentol (observado)	32,2	45,9	71,2	50,7	23,8	35,3	26,1	16,3	21,3

(al menos, no se dispone de un modelo único).

Los efectos sobre los átomos de carbono en posición gamma con relación al hidroxilo (C-1 y C-5) cabe deducirlos de los datos publicados (11) para el trans-4-t-butilciclohexanol o trans-2-metil-ciclohexanol, ya que estos compuestos deben hallarse preferentemente en conformación diecuatorial, como el mentol. Estos efectos son  $\Delta\delta$  C-1 y C-5 +1,5 y +1,3 ppm respectivamente.

Para los efectos beta (sobre C-2 y C-4) no se dispone de un buen modelo que posea dos sustituyentes (alquilo e hidroxilo) en posiciones contiguas y disposición diecuatorial (el mas aproximado es el trans-2-metilciclohexanol con  $\Delta\delta$  C-2 8,3 y  $\Delta\delta$  C-4 6,5). El efecto sobre el carbono delta (C-6) suele ser pequeño en todos los modelos (1,0 a 1,6) y el efecto alfa (sobre C-3) es de 41,0 ppm para ciclohexanoles en disposición ecuatorial.

Con estos datos se puede calcular un espectro pa

ra el p-mentano, basándonos en el del mentol, por sustracción de los efectos reseñados. Los datos se recogen en la -  
Tabla 3.

T A B L A 3\*

Espectros calculados (1,4) y observados para el  
p-mentano(V)

<u>Compuesto</u>	<u>C-1</u>	<u>C-2</u>	<u>C-3</u>	<u>C-4</u>	<u>C-5</u>	<u>C-6</u>
Mentol	32,2	45,9	71,2	50,7	23,8	35,3
$\Delta\delta$ por OH ecuatorial	+1,5	-8,3	-41,0	-6,5	+1,3	-1,6
Mentano (Calc.)	33,7	37,6	30,2	44,2	25,1	33,7
Mentano (Observ.)	36,0	33,4	30,2	44,4	30,2	33,4

\* Todos los datos de desplazamientos químicos han sido referidos a TMS mediante los apropiados factores de conversión.

La concordancia no es buena especialmente para C-5, C-1 y C-2 lo que es explicable, pues las interacciones vecinales no son las mismas para un grupo metilo que para un grupo isopropilo (caso de C-2), ni el efecto gamma es el mismo sobre un metileno (caso del modelo) que sobre un carbono metínico.

De todos modos, parece confirmarse la idea de que siempre que se disponga de modelos apropiados cabe hacer unas predicciones sobre cuales serán los desplazamientos químicos en r.m.n. de  $^{13}\text{C}$ .

Incluso sustancias naturales bicíclicas podrían ser referibles a las decalinas sustituidas sobre las que la información (3) también es bastante completa.

Los únicos trabajos publicados, hasta fecha muy reciente, sobre el r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  de sustancias naturales complejas se reducían al estudio que sobre 28 sustancias esteroídicas habían realizado Roberts y colaboradores (12).

Este estudio fue quizás la primera confirmación de que los espectros de  $^{13}\text{C}$  proporcionan una información bastante mas completa que los correspondientes espectros protónicos, ya que, aún con moléculas complejas como los esteroides, cada una de las señales de los 27 ó 28 núcleos está resuelta se paradamente y puede ser asignada a un núcleo concreto con una probabilidad bastante elevada.

Para conseguir estas asignaciones se combinaron una serie de técnicas que hemos descrito someramente en la primera parte de esta Introducción.

El trabajo se inicia con la obtención del espectro totalmente desacoplado ("noise-decoupled") para cada uno de los compuestos, a fin de determinar la posición de cada una de las señales (confirmando así que se obtienen tantas señales como átomos de carbono posee la molécula).

A continuación se realiza un experimento con desacoplamiento parcial ("off-resonance decoupling") que nos

permite identificar fácilmente los carbonos cuaternarios y los grupos metilo.

Combinando la información obtenida en estos dos espectros ( $\delta_c$  y multiplicidad de la señal) también se identifica fácilmente la naturaleza y el número de grupos funcionales tales como olefinas, carbonilos, hidroxilo, etc.

Cuando la existencia de protones cuya señal sea fácilmente identificable en el espectro así lo permita, cabe realizar experimentos de desacoplamiento específico que hacen posible identificar inequívocamente las señales de los átomos de carbono ligados a estos protones.

Otra ayuda en la identificación se obtiene de la deuteración específica de aquellos carbonos adyacentes a la función cetónica, ya que trabajando en condiciones tales que las señales de átomos de carbono unidos a hidrógenos son fácilmente observables, las resonancias de carbonos totalmente deuterados son muy débiles y efectivamente



desaparecen.

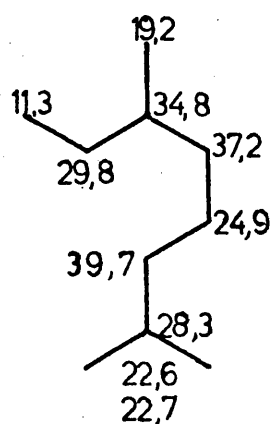
Este fenómeno tiene un origen en causas diversas, entre las que podemos señalar: la señal del carbono deuterado está sometida a acoplamiento con los átomos de deuterio, se reduce a su vez el efecto nuclear Overhauser y por último hay un ensanchamiento de las señales (por efecto cuadrupolar) y se alteran los tiempos de relajación.

A todos los datos que se obtienen mediante estas técnicas hemos de añadir aquellos que nosotros podemos deducir por consideraciones sobre los efectos de los sustituyentes, y desplazamientos característicos de carbonos carbonílicos, olefínicos, hidroxílicos, etc.

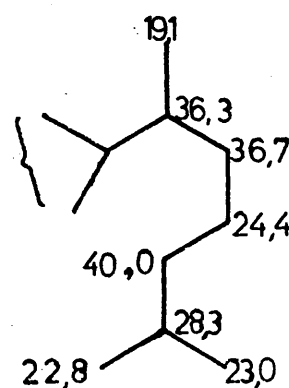
Otra fuente de información la constituye la simple comparación de espectros de sustancias relacionadas. - La persistencia de señales con desplazamientos químicos - inalterados a lo largo de una serie de compuestos permite asignar estas señales a aquellos átomos de carbono cuyo en

torno permanece inalterado en esa serie de compuestos.

A veces como en el caso de muchos esteroides C-27, los desplazamientos químicos de los átomos de carbono de la cadena lateral pueden predecirse calculando simplemente los desplazamientos correspondientes al 2,6-dimetil-octano.



2,6 - dimetil octano

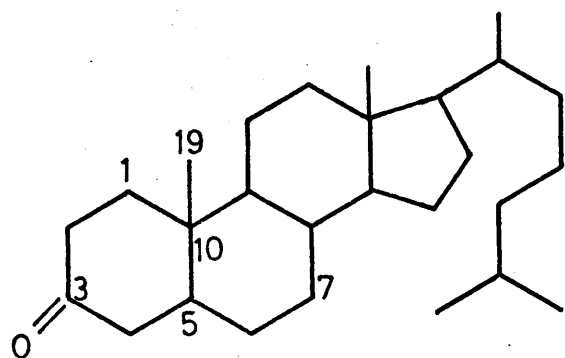


Valores medios para  
esteroides tipo co-  
lestano

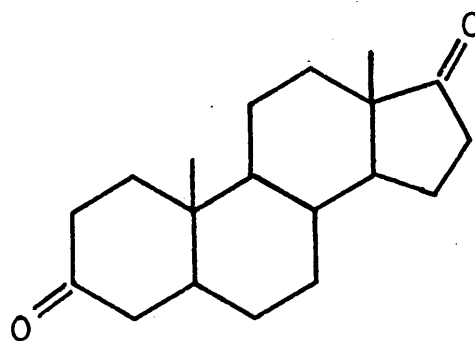
Una muestra bastante significativa de la potencialidad de este método nos la da la excelente correspon-

dencia que existe para los desplazamientos químicos de los átomos de anillos A y B en esteroides correspondientes a series diversas como androstan-3,17-diona (VII) y colestán-3-ona (VIII).

(VII)



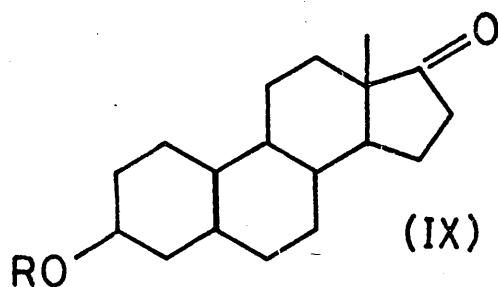
(VIII)



$\delta_c$	(VII)	(VIII)
C-1	38,9	38,8
C-2	38,2	38,1
C-3	209,4	209,3
C-4	44,8	44,7
C-5	47,0	47,0
C-6	29,4	29,1
C-7	32,2	32,2
C-8	36,0	35,4
C-9	54,4	54,6
C-10	35,9	36,2
C-19	11,5	11,3

Esto es, siempre que se disponga de datos de un modelo adecuado podemos predecir los desplazamientos químicos de otras estructuras con un grado bastante elevado de certeza y, viceversa, la concordancia en una serie congruente de desplazamientos puede dar una información, bastante fiable sobre la estructura, parcial o total, de esa sustancia.

Otro ejemplos del uso de modelos para dilucidar las asignaciones en moléculas mas complejas lo tenemos en este mismo trabajo (12) sobre los espectros de  $^{13}\text{C}$  de esteroides donde se consiguieron asignar los desplazamientos químicos de los carbonos aromáticos de la estrona (IX) comparándolos con el acetato de estrona y a su vez con el efecto que se observa al acetilar el fenol (ver Tabla).



R = H, estrona

Efectos de acetilación en estrona y fenol

<u>C</u>	<u><math>\delta_c</math> Estrona</u>	<u><math>\Delta\delta_A</math></u>	<u><math>\Delta\delta_B</math></u>	<u>C</u>
1	126,5	- 0,1	- 0,6	3
2	113,1	+ 6,1	+ 6,2	2
3	155,4	- 5,9	- 3,7	1
4	115,4	+ 6,5	+ 6,2	6
5	137,7	- 0,1	9 0,6	5
10	131,5	+ 6,7	+ 4,4	4

$$\Delta\delta_A = \delta_c \text{ Acet-estrona} - \delta_c \text{ estrona}$$

$$\Delta\delta_B = \delta_c \text{ Acet-fenol} - \delta_c \text{ fenol}$$

Aunque nos hemos referido mas extensamente el grupo de trabajos realizados sobre sustancias terpénicas, que a nosotros nos interesan mas directamente, debemos de -- reseñar aquí, aunque ya se ha hecho en parte en las pági--nas precedentes, no sólo aquellos trabajos mas teóricos -- que han contribuído a mejorar la técnica (13-23), sino al uso de reactivos de la serie lantánidos (24), aplicaciones

a procesos cinéticos (25), a compuestos con centros quirales (26), o simplemente reglas empíricas (27) que amplían los conocimientos que ya se tienen sobre efectos de sustituyentes ya recogidos en referencias generales.

Para los hidrocarburos lineales este tipo de reglas se han ido perfeccionando (28,29), desde las primitivas reglas de Grant (30) y Savitsky (31). En cuanto a los alquenos, trabajos recientes estudian la influencia de los sustituyentes sobre olefinas terminales (32), o la posibilidad de distinguir entre olefinas cis y trans mediante el estudio (33) de las correspondientes constantes de acoplamiento  $J_{13C-1H}$ .

Como ya indicamos anteriormente son muy numerosos los trabajos sobre derivados del ciclohexano (2). En estas publicaciones, referidas a ciclohexanos sustituidos por uno, dos ó tres grupos metilo se tiende a sistematizar, mediante el estudio de numerosos ejemplos, los efectos alfa, beta y gamma de sustituyentes axiales y ecuatoriales,

así como otro tipo de interacciones geminales, vecinales, etc. En esta misma dirección apunta el trabajo de Anet y colaboradores (34) pero trabajando con ciclohexanos monosustituídos a temperatura variable.

Los efectos del sustituyente metilo en el anillo de decalina han sido asimismo sistematizados (35,36) e incluso se ha propuesto (37) un modelo que permite predecir los desplazamientos químicos de moléculas policíclicas -- siempre que los diversos anillos adopten la conformación de silla.

Los sustituyentes hidroxílicos y carbonílicos -- han merecido también una particular atención, así se ha intentado sistematizar el efecto tanto en alcoholes lineales de diverso tipo (38,39), como en ciclohexanoles (38-40), ciclopentanoles (41,42) y decalinas (43). En cuanto a las cetonas se han estudiado en anillos que van de cuatro a doce miembros reseñando los efectos de este grupo (44) y también en el caso de aldehídos (45) y cetonas (45,46) lineales.

les.

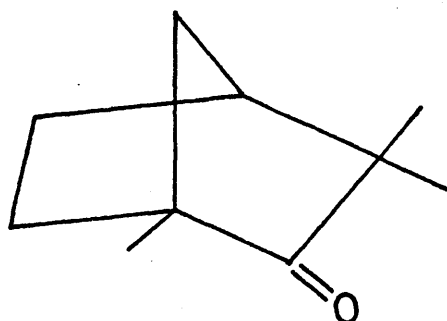
El efecto de conjugación ha sido analizado, en -  
el caso de cetonas lineales, en fecha reciente (47).

Precisamente por su relación con los productos -  
naturales, y en parte también, por su fácil accesibilidad  
las sustancias bicíclicas tipo borneol, o tipo norbornano  
han sido también objeto de numerosas publicaciones espolea  
das en parte por la circunstancia de presentar unos resul-  
tados "anómalos" si sólo se tenían en cuenta lo que ya se  
conocía acerca de ciclos sencillos.

Así se han estudiado desde bicícl<sup>os</sup> del tipo -  
(n.1.0.) a fin de dilucidar los efectos de la tensión en el  
biciclo (48), sustancias tricíclicas (49) como una serie -  
de derivados del (3.2.1.0<sup>2,4</sup>)-octeno, o los ya mencionados  
derivados del norbornano (50-53). ((2.2.1)-bicicloheptano).  
Entre otras sustancias bicíclicas estudiadas cabe reseñar  
los derivados de (3.3.1)-biciclononano (54-56) y una varie



dad de cetonas bicíclicas (57) ((4.4.0)-decanonas; (4.1.0)-heptanonas; (3.1.0)-hexanonas; (3.2.2)-nonanonas; (3.2.1)- y (3.3.0)-octanonas), así como derivados de estas (58) -  $\beta$ - $\gamma$ -insaturados. Trabajando asimismo con una cetona bicíclica, fenchona (X), ha sido posible establecer (59) mediante el estudio de los espectros de  $^{13}\text{C}$  la existencia de



(X)

un proceso de homoenolización en esta molécula.

En el campo de los hidrocarburos aromáticos son numerosas las contribuciones a partir de los trabajos fundamentales de Lauterbur (60-62). Así p. ej. se han estudiado (63) los efectos que las corrientes de los anillos tienen en los desplazamientos químicos en ciclofadiinos, las rela

ciones (64) entre tiempos de relajación y efecto nuclear - Overhauser.

Otras sustancias aromáticas que han sido objeto de estudio son las aril-alquil cetonas (65) y una serie de estirenos (66). En ambos estudios se tienen en cuenta los efectos de sustituyentes en el anillo sobre los desplazamientos químicos, y las consecuencias que sobre este mismo parámetro tiene la inhibición estérica de la conjugación. Otro aspecto que ha sido objeto de estudio es la posibilidad (67) de diferenciar entre carbonos alfa y beta en sustancias aromáticas orto-disustituídas pero asimétricamente.

Ya hemos tenido ocasión de reseñar anteriormente que uno de los grupos de productos naturales que han recibido mayor atención desde el punto de vista de espectroscopía de  $^{13}\text{C}$  es el de los esteroides con el trabajo pionero de Reich y colaboradores (12), que comentamos con cierto detalle. Estos mismos autores (68) han extendido en fecha reciente sus estudios a otras series de esteroides (tipo co-

lestano, colesterol, ergosterol, etc.). El estudio de estratrienos con la finalidad de dilucidar su mecanismo de formación, también ha aparecido (69). Otros autores (70) han abordado el problema de las configuraciones en estratrienos disustituídos en 16-17, comparándolos con androstenonas sustituidas en las mismas posiciones.

Se puede decir que en la fecha de esta revisión han sido ya abordados la mayor parte de los diversos tipos de esteroides, así p. ej. han aparecido trabajos sobre furoil esteroides (71); polioxypregnanos (72); progestenona, corticosterona y esteroides relacionados (73); ácidos cólicos (74) y triterpenos como lanosterol, eufadienol y eufenol (75), etc. También se ha abordado un estudio mas detallado de ciertos efectos de sustitución en esqueletos ya estudiados como en colestano-dioles (76).

Las posibilidades de este método para el establecimiento de la estereoquímica (no solo de sustituyentes, sino del mismo esqueleto carbonado) de un compuesto se po-

ne de manifiesto (77) en el estudio realizado sobre varios esteranos aislados de una formación eocénica.

El estudio (78) de una serie de cetonas esteroidicas ha permitido establecer una serie de reglas para predecir su efecto en sustancias policíclicas y de naturaleza - compleja que pueden ser de gran utilidad en otros productos naturales. Otros efectos de sustituyentes en esqueleto esteroidico que han sido objeto de estudio son los episulfuros (79) y epóxidos (80). También se han estudiado saponinas (81) y alcaloides esteroidicos (82,83).

El éxito que supone la posibilidad de realizar el análisis completo del espectro de una sustancia esteroidica ha posibilitado los estudios en el campo de los triterpenos pentacíclicos como olean-12-enos (84) y urs-12-enos (85,86). Estos últimos trabajos se han utilizado en un estudio (87) del mecanismo de biosíntesis del anillo E en ursen-12-eno.

Es este aspecto, de las posibles aplicaciones del

r.m.n. de  $^{13}\text{C}$ , el que le confiere una utilidad evidente al simplificar enormemente el proceso de identificación de los átomos marcados en una experiencia de biosíntesis. Se ha -- aplicado, entre otros casos, para demostrar la incorporación de mevalonato al sesquiterpenoide ovalicina (88) y la posición en que este mismo ácido mevalónico marcado con  $^{13}\text{C}$  se incorpora en el ácido gibberélico (89). Las gibberellinas, de evidente interés por ser hormonas o factores de crecimiento de las plantas también han sido estudiadas (90) -- desde el punto de vista de la resonancia de  $^{13}\text{C}$ .

Volviendo, sin embargo, al campo de los triterpenoides hemos de señalar trabajos recientes sobre derivados del lanosterol (91) y cicloartanol (92,93).

Algunos de los terpenos mas sencillos que han sido objeto de estudio ya los hemos reseñado con anterioridad (8) (citral, farnesol, mentol, mentano, etc.). Mas recientemente se han publicado trabajos sobre monoterpenos del tipo piretrina (94), sesquiterpenos macrocíclicos (germacranóli-

dos) (95) y derivados furánicos (96,97). Entre los diterpenos cuyo espectro de r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  ha sido analizado hay -- que reseñar los principios amargos tipo quassinoides (98) -- seco-kaurenos (99) (anillo A), y derivados del óxido de manoflo (100), cumarinas (101), flavonas y cromanos (102) tam bién han sido estudiados.

Enfocándolos, no ya desde el punto de vista estructural sino de sus aplicaciones se pueden considerar una serie diversa de sustancias bajo el denominador común de su actividad como antibióticos. Los estudios publicados versan sobre dos tipos fundamentalmente: tetraciclinas (103) y macrolidos. Estos últimos han sido estudiados desde el punto de vista exclusivamente estructural (104) y teniendo en -- cuenta las implicaciones de conformación y sustituyentes -- (105,106). Parte de estos estudios han sido utilizados, una vez mas, para establecer el esquema de biosíntesis de estos antibióticos (107).

Alcaloides, aparte de los ya mencionados del tipo

esteroidico (82), han sido objeto de estudios recientes, varios indólicos (108-110), derivados de morfina (111) y alcaloídes aislados de la familia Lycopodium (112-114). La estrutura y biosíntesis de otros (115,116) también ha sido -elucidada.

Los compuestos nitrogenados mas simples, como aminas alifáticas (117,118) y biciclos nitrogenados tal como -9-azabicyclo (3.3.1)-nonano y derivados (119) también han -sido analizados.

Sustancias heterocíclicas nitrogenadas (120,121), la influencia sobre ellas de reactivos de contacto (lantánidos) (122,123) o esquemas biosintéticos (124) (p. ej. de --prodigiosina) han sido otra de las líneas de trabajo en este campo.

El efecto del átomo de nitrógeno incorporado a -anillos de seis (125-127) o cinco miembros (128) ha mereci-do especial atención. Lo mismo cabe decir para otros hetero-

átomos como oxígeno (126-130) o azufre (131).

Entre los heterocícl<sup>os</sup> oxigenados cabe señalar -- los estudios sobre derivados del furano (132,133), por su -- implicación quizás en numerosas sustancias naturales (133) y, además del estudio que se ha hecho de la influencia del átomo de oxígeno incorporado a ciclos de seis (126-130) -- (dioxanos fundamentalmente), también se han reseñado sus -- efectos en epóxidos sencillos (134,135), y aplicaciones en el estudio de la biosíntesis de productos naturales (p. ej. pironas) que contienen estos anillos (136).

Señalemos finalmente que estos estudios se han ex tendido al campo de los aminoácidos (137) y péptidos (138).

En el campo de los azúcares se han publicado trabajos que tienden a elucidar la configuración anomérica de cetósidos (139-141), oligo y polisacáridos (142); la confor mación y configuración de furanósidos y ciclopentanoles -- (143); derivados hexapiranosidos (144) con unión trans-, y



la aplicación a sustancias naturales como glucósidos de irido  
idos (145).

## DISCUSION DE RESULTADOS

El problema que nosotros nos hemos planteado en esta tesis consiste en hacer extensivo a sustancias diterpénicas las posibilidades de utilización de esta técnica en el problema de determinación estructural, de igual modo que, como hemos visto, ya se ha hecho con otros grupos de sustancias naturales y, muy en particular, con los esteroides.

Para hacer posible la solución de este problema, nos hemos valido, naturalmente, de las posibilidades que -- existen en este Laboratorio de conseguir series de sustancias naturales relacionadas entre sí, lo que, lógicamente -- simplifica y facilita la tarea propuesta.

Los diterpenos, y mas concretamente los diterpenos tetracíclicos que son objeto de nuestro estudio presentan algunas facetas peculiares que les diferencian marcadamente de otros grupos de sustancias ya estudiadas. Quizas -- lo mas significativo, aparte de los diversos esquemas de --

sustitución sea la existencia de puentes carbonados que, como veremos mas adelante tiene un efecto profundo, y poco estudiado sobre los desplazamientos químicos de los carbonos de anillos implicados en el puente.

El objetivo mas inmediato hubiera sido obtener el espectro de ent-15-beyereno y conseguir asignar las señales obtenidas a cada uno de los veinte átomos de carbono. Desgraciadamente no disponíamos de muestras superiores a los 4 - 5 mg. de esta sustancia.

Los diterpenos naturales con esqueleto de ent-beyereno, aislados por nosotros, no eran muy abundantes y, además, aquellos que eran mayoritarios poseían tres funciones hidroxilo. Esta circunstancia hacía largo y tedioso cualquier procedimiento tendente a llegar al hidrocarburo insaturado (ver parte Experimental para detalles), con el agravante de que al tener que recurrir a la reducción de Wolff-Kishner para eliminar las funciones oxigenadas y poseer el beyereno un doble enlace fácilmente asequible se

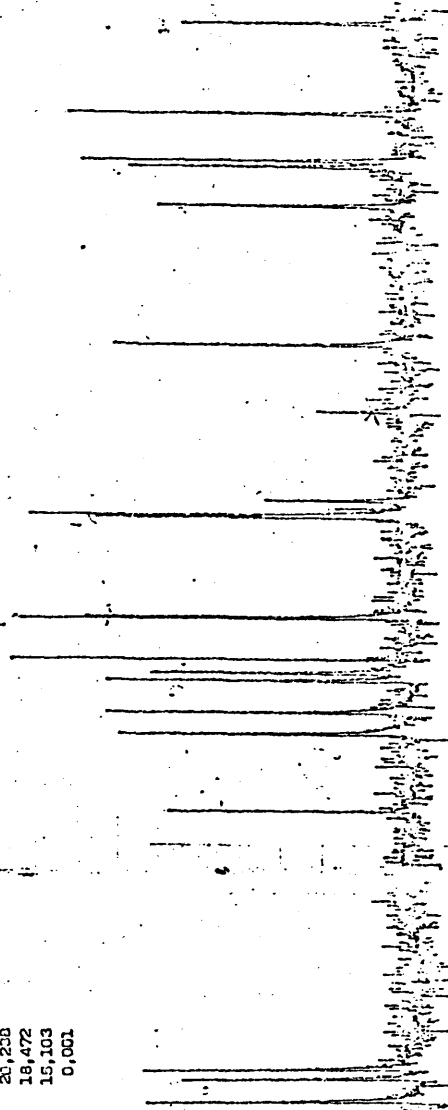
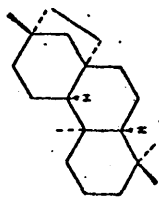
producía en cada una de estas reducciones un porcentaje considerable de productos saturados a pesar de que se han tomado las precauciones pertinentes (exclusión del oxígeno del medio de reacción) para evitar la formación de diimida, presunto responsable de esta hidrogenación indeseada.

Por estas circunstancias solo nos fue posible la preparación de una cantidad bastante reducida (40 mg.) de beyerano y este fue el objetivo prioritario en nuestra tarea de asignación de desplazamientos químicos.

Espectro de Beyerano.— Para ello utilizamos los desplazamientos químicos obtenidos en el espectro totalmente desacoplado (ver Fig. 1), y que recogemos en la siguiente Tabla 1.

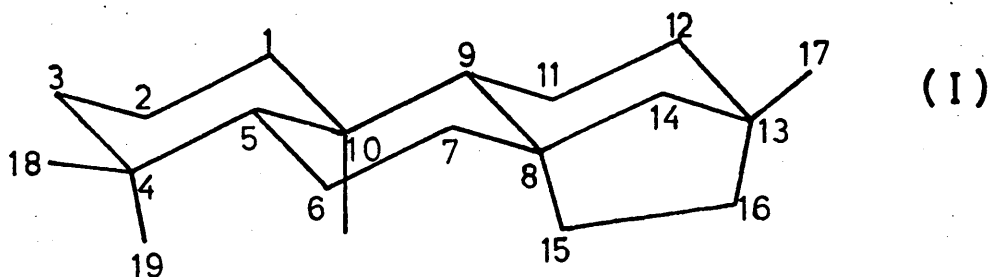
Estos datos cuando se combinan con los resultados obtenidos en el espectro de "off-resonance" del beyerano -- (I) nos permiten agruparlos de acuerdo con su naturaleza de singletes, dobletes, tripletes o cuartetos (Tabla 2).

Linea nº	PPM
1	57,720
2	56,670
3	56,539
4	44,961
5	42,044
6	41,231
7	40,021
8	39,735
9	39,227
10	37,659
11	37,600
12	33,751
13	33,606
14	33,116
15	27,163
16	21,909
17	20,453
18	20,238
19	18,472
20	15,103
21	0,001



T A B L A 1Desplazamiento químico ( $\delta_c$  en ppm)

<u>Línea nº</u>	<u><math>\delta_c</math></u>	<u>Línea nº</u>	<u><math>\delta_c</math></u>
1	57,7	11	37,60
2	56,9	12	33,7
3	56,5	13	33,6
4	44,9	14	33,1
5	42,0	15	27,1
6	41,2	16	21,9
7	40,0	17	20,5
8	39,7	18	20,2
9	39,2	19	18,5
10	37,65	20	15,1



A fin de conseguir nuestro propósito hemos de tener en cuenta ciertas consideraciones generales fundamentadas en datos de bibliografía, así como algunos datos concretos de estructura en parte análogas, tanto de nuestra propia experiencia, como de resultados aparecidos en la literatura química.

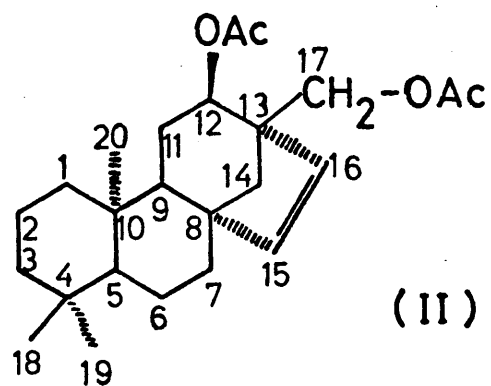
Entre otros, nos sirve a tal fin, un derivado sencillo del bayerano el 12,17-diacetil-bayer-15-eno (II), cuyos datos espectroscópicos de  $^{13}\text{C}$  quedan recogidos en la Tabla 3.

Si fijamos nuestra atención, en primer lugar, so-



T A B L A 2

<u>Singletes</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Tripletes</u>		<u>Cuartetes</u>
33,1	56,5	18,5	39,7	15,1
37,6	56,9	20,2	40,0	21,9
39,2		20,4	41,2	27,1
44,9		33,6	42,0	33,7
		37,6	57,7	

T A B L A 3

<u>Singlétos</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Tripletes</u>	<u>Cuartetes</u>
33,1	49,3	18,4	14,2
36,9	55,8	20,0	21,8
48,3	68,9	26,4	33,5
50,8	131,4	36,4	
	139,3	38,8	
		41,9	
		49,2	
		65,5	

bre los grupos metilo y tenemos en cuenta el principio de - perturbación estérica (146), según el cual, entre carbonos similares, aparecen a campo mas alto aquellos que sufren ma yor perturbación estérica, hemos de asignar las señales de cuartete a campo mas alto a C-20 y C-19 por este orden (metilos axiales). Para asignar la señal de C-18 basta comparar las Tablas 2 y 3; aquella señal que permanece ( $\delta_c$  33,5 y 33,7) debe corresponder a C-18, la asignación queda pues como sigue:

C-17	27,1
C-18	33,7
C-19	21,9
C-20	15,1

De los cuatro singletes de beyerano (asignables a C-4, C-10, C-8 y C-13) cabe pensar que aquel que permanece totalmente inalterado ( $\delta_c$  33,1) (comparando Tablas 2 y 3) - corresponda a C-4 mientras que el otro que sufre una ligera variación ( $\delta_c$  37,6) corresponda a C-10 (cuyo desplazamiento químico puede quedar afectado a través de las interacciones

del metilo C-20 y el puente C-15, C-16). Los otros dos singletes quedan, de momento, sin asignar.

La señal de doblete a  $\delta$  56,5 puede asignarse a -- C-5 por quedar esta posición relativamente alejada de las modificaciones estructurales introducidas al pasar de estachano (I) a tobarrol (II).

Por lo que el otro doblete tiene que ser asignado a C-9; aunque estas asignaciones pueden ser lógicamente invertidas dada la similitud de desplazamientos químicos,

Las señales de tripletes, que aparecen en el espectro de beyerano, cabe dividir las en dos grupos. Las tres que aparecen a campo alto ( $\delta_c$  18-20) deben ser originadas -- por C-2, C-6 y C-11 por ser estos carbonos los que presentan mayores interacciones "gamma". Los dos primeros deben -- permanecer inalterados en el espectro de tobarrol ( $\delta_c$  18,5 y 20,2). Una diferenciación entre ellos requiere información adicional utilizando datos de compuestos funcionaliza-

dos en los anillos A ó B. El desplazamiento de C-11 debe corresponder a la tercera de estas señales ( $\delta_c$  20,4).

El resto de los átomos de carbono del anillo A - (C-1 y C-3) se puede obtener por referencia a un sistema de decalina análogamente sustituido tal como el que presentan algunos triterpenos (75,147) (tipo lanosterol, o tipo urs-12-eno) aunque en ambos casos habría que deducir el efecto del grupo hidroxilo en C-3.

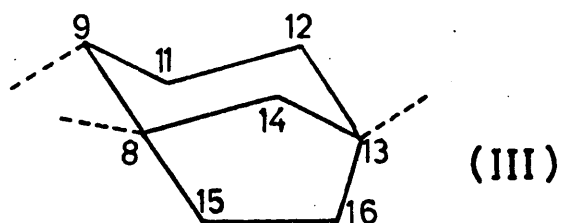
El mejor modelo disponible, lo proporciona --  $\Delta^{8(14)}$ -pimaradieno cuyos datos (148) para los átomos de - carbono del anillo A, están recogidos en la Tabla 4.

Por comparación de estos datos con los reseñados en la Tabla 2 se pueden asignar las señales a 29,7 y 42,0 ppm como correspondientes a C-1 y C-3 respectivamente.

Quedan, pues, por asignar los tripletes que aparecen a 33,6, 37,6, 40,0, 41,2 y 57,7. Esta última señal -

T A B L A 4

C-1	39,7	C-5	55,2
C-2	19,4	C-10	38,8
C-3	42,5	C-18	34,5
C-4	33,5	C-19	22,5
		C-20	14,9

T A B L A 5\*

C-8	35,2	C-9	32,8
C-13	35,2	C-11	19,1
C-15	28,9	C-12	32,8
C-16	28,9	C-14	39,7

\* Para facilitar la comparación hemos numerado el biciolo-octano utilizando el sistema del beyereno.

aparece a un campo excepcionalmente bajo. Dado que la mayor parte de las señales que aún no hemos asignado pertenecen a los anillos C y D puede resultar instructivo reseñar el espectro (149) del (3.2.1)-biciclo-octano (III) (ver Tabla 5).

Desde un punto de vista meramente cualitativo, el modelo nos indica que el desplazamiento químico mas alto corresponde a C-14 y el mas bajo a C-11, lo que por un lado - nos permite asignar el valor de  $\delta_c$  57,7 a C-14 del beyerano y nos confirma, en cierto modo, nuestra asignación de  $\delta_c$  20,4 a C-11.

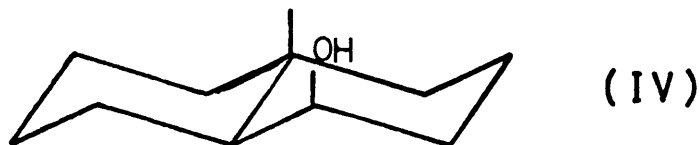
De los tres restantes metilenos en este modelo bicíclico C-12, C-15 y C-16, el valor a campo mas bajo corresponde a C-12. De la observación de un modelo de beyerano - (I) se deduce igualmente que este debe ser también el caso en esta molécula pues aparte de no presentar ningún tipo de interacción estérica (del tipo "gamma-gauche", ver mas adelante), que es el tipo de interacción que puede hacer subir un  $\delta_c$  a campo mas alto) presenta por contra un efecto de --

sustitución de metilo en posición beta (el metilo sobre C-13) que, en caso de que fuese aplicable el modelo del ciclohexano sustituido (150), haría descender 10 ppm a campo mas bajo ese desplazamiento. Por tanto los valores  $\delta_c$  40,0 ó  $\delta_c$  41,2 son en principio asignables a C-12.

En nuestro modelo de biciclo C-15 y C-16, presentan, como es lógico, el mismo desplazamiento químico. Los átomos análogos de la molécula de beyerano ven modificado su entorno por sustituciones (la de C-17 y C-7) aproximadamente equivalentes (ver fórmula III) pero por el contrario C-6 ejerce sobre C-15 un efecto "gamma-gauche" que no tiene paralelo en el caso de C-16. Por tanto cabe esperar que C-15 aparezca a campo mas alto que C-16 (valor medio (151) de este efecto 5-6 ppm)= los dos valores de metileno que quedan por asignar son  $\delta$  33,6 y 37,6, cuyo  $\Delta\delta = 4,6$  ppm.

Cabe pues asignar C-15 a la señal de 33,6 ppm y C-16 a la de 37,6 ppm. El que C-15 muestre un  $\Delta\delta = 4,0$  ppm como resultado de su interacción "gamma-gauche" que aparece

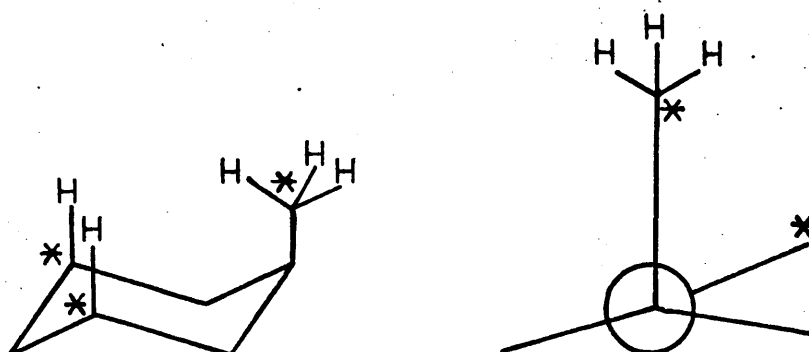
como ligeramente inferior a los normales, puede ser debido al hecho de que simultáneamente sufra un efecto de signo -- contrario como resultado de su interacción "syn-diaxial" -- con el metilo C-20. Este efecto ha sido descrito (151), para el caso de cis-4-hidroxi-9-metil-trans-decalinas (IV)



como desapantallante, aunque en una cuantía inferior a la -- del efecto "gamma-gauche" ( $\Delta\delta \sim 3,6$ ).

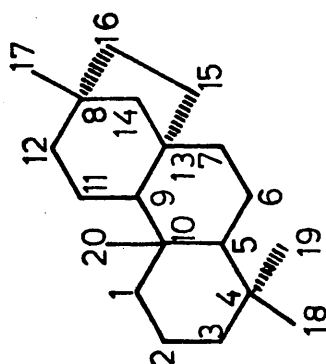
Este último efecto al que hemos aludido repetidas veces en los párrafos anteriores, es la explicación admitida para justificar el efecto apantallante que se observa en aquellos átomos de carbono (marcados en la figura siguiente por un asterisco) que guardan una relación 1,3 con el átomo de carbono que porta el sustituyente:





El efecto se aprecia tanto en el sustituyente como en los dos átomos de carbono marcados en el anillo. Se ha dado (152) una explicación semi teórica sobre el origen de este efecto en términos de polarizaciones estéricas que surgen de las interacciones a través del espacio, de los -- átomos de hidrógeno unidos a los carbonos gamma.

Así pues, como resultado final, cabe escribir la siguiente tabla, algunas de cuyas asignaciones (como ya -- hemos ido indicando) están pendientes de ser confirmadas -- por datos ulteriores. Los resultados quedan pues recogidos en la Tabla 6.



T A B L A 6

<u>Singletes</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Tripletes</u>	<u>Cuartetes</u>
C-4 33,1	C-5 56,5	C-1 39,7	C-17 27,1
C-8 44,9	C-9 56,9	C-2 18,5	C-18 33,7
C-10 37,6		C-3 42,0	C-19 21,9
C-13 39,2		C-6 20,4	C-20 15,1
		C-7 41,2	
		C-11 20,2	
		C-12 40,0	
		C-14 57,7	
		C-15 33,6	
		C-16 37,6	

## 12,17-DIACETOXI-BEYER-15-ENO.

En nuestro propósito de mostrar la aplicación - práctica de este tipo de resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$ , quizás sea adecuado intentar demostrar, aún en esta - primera fase de nuestras deducciones, como es posible encontrar una información bastante completa sobre la estructura química de una sustancia contando sólo con los datos que - nos proporciona uno de estos espectros.

Para ello vamos a dar por supuesto que ya conocemos con certeza las asignaciones que hemos indicado para el beyerano en la Tabla 6 y vamos a intentar efectuar una hipótesis, lo mas completa posible sobre la estructura de la -- sustancia (II), cuyos datos espectroscópicos de  $^{13}\text{C}$  están - recogidos en la Tabla 3.

Conforme veremos mas adelante con mayor detalle - es posible distinguir mediante el espectro r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  en tre los esqueletos mas comunes de sustancias diterpénicas -

tricíclicas y tetracíclicas (p. ej. derivados de labdano, - pimarano, abietano, kaurano e isokaurano, beyerano, traquilobano, etc., encontrados en plantas del género *Sideritis*). Para ello basta contar el número de singletes, dobletes y - cuartetos de cada espectro.

Si tenemos en cuenta que en esta nueva sustancia (II) (Tabla 3) los dobletes a  $\delta_c$  68,9, 131,4 y 139,3 son - claramente asignables a un carbono que lleva grupo hidroxilo y dos carbonos olefínicos ( $\delta$  131,4 y 139,3) monosustituí dos nos encontramos con que beyerano y esta sustancia poseen el mismo número de singletes y dobletes. También es idéntico el número de cuartetos si consideramos que uno de los triplete de (II) corresponde a un metilo que porta un grupo hidroxilo. Por tanto el número de singletes, dobletes y cuartetos es 4, 2 y 4 respectivamente que corresponde inequívocamente a un esqueleto de beyerano (ver mas adelante). Por lo tanto con este simple recuento de señales nos es posible señalar el esqueleto que posee la sustancia. Los dos dobletes olefínicos que aparecen a  $\delta$  131,4 y 139,3 están en

consonancia con esta hipótesis añadiéndola información adi  
cional de que se trata de un derivado de beyereno.

Resumiendo los datos comentados hasta ahora, la -  
sustancia (II) es un derivado de beyereno que posee dos funun  
ciones hidroxilo, una sobre carbono secundario (doblete a  
 $\delta$  68,9) y otra sobre un grupo metilo (tripleto a  $\delta$  65,5).

El situar esta función es una tarea bastante fá-  
cil, al menos en este caso concreto, donde se aprecia clarau  
mente que permanecen invariables las señales debidas a C-18,  
C-19 y C-20 (33,5, 21,8 y 14,2 respectivamente en el nuevo  
compuesto). Es claro por tanto que queda situado sobre C-17.  
El desplazamiento químico que acusa este átomo de carbono -  
como resultado de la introducción de un grupo -OAc es algo  
bajo ( $\Delta\delta$  38,4), cuando se tiene en cuenta el resultado obteu  
nido al comparar los desplazamientos químicos de metil-ciclo  
hexano (153) y ciclohexilmetanol acetato (154) ( $\Delta\delta$  41,4).

Para tratar de situar la función hidroxílica se-

cundaria se requiere llevar a cabo una especie de prospección a fin de localizar los átomos de carbono que muestran unos desplazamientos mas acusados con relación al beyerano.

Comparación de las Tablas 2 y 3 indica que de los cuatro singletes hay dos que permanecen prácticamente inalterados y éstos son precisamente los que hemos asignado a C-4 y C-10 ( $\delta_c$  33,1 y 37,6 respectivamente, ver Tabla 5). Con este solo dato podemos excluir prácticamente todas las posiciones del anillo A y C-6 del anillo B (posición de la que cabría esperar sendos efectos gamma sobre C-4 y C-10 si multáneamente).

De las señales de dobletes permanece prácticamente en su posición una de ellas ( $\delta_c$  55,8 en el compuesto -- (II)).

Este solo hecho nos permite excluir la posición C-7 como portadora de la función acetoxilo ya que, en principio, cabría esperar que afectase simultáneamente a las po

siciones C-5 y C-9 con las que guarda una relación "gamma". Ello nos limita las posibilidades de situar esta segunda -- función en los anillos C y D y concretamente los carbonos - C-11, C-12 y C-14.

Una mayor precisión, ésto es, cualquier intento - de dilucidar entre estas tres posibilidades se ve seriamente afectado por el hecho de que nuestra comparación la estamos realizando con el hidrocarburo saturado beyerano, en -- vez de con el correspondiente insaturado (beyereno) como - hubiera sido de desear.

En nuestro caso se crea una cierta ambigüedad al introducir simultáneamente dos modificaciones (doble enlace y dos funciones hidroxiladas) en el mismo entorno químico. Sin embargo, es evidente, que a pesar de esta limitación lo hasta aquí expuesto es bastante ilustrativo sobre las posibilidades que para la determinación estructural ofrece esta técnica. Mas adelante veremos como nos ha sido posible estimar el efecto del doble enlace, reduciendo así el grado de

indeterminación y permitiéndonos localizar, con mayores garantías la posición de esta segunda función hidrofílica.

Para ello tenemos en cuenta el mismo modelo, antes utilizado del (3.2.1)-biciclo-octano. En la Tabla 7 se recoge el efecto que sobre el desplazamiento químico de los ocho átomos del biciclo-octano tiene la introducción de una olefina en C-15.

Si además tenemos en cuenta que el efecto (153) - de un hidroxilo sobre un anillo ciclohexánico oscila entre 35,0 y 43,0 ppm podemos calcular, en principio, los desplazamientos químicos que cabría esperar para un hidroxilo sobre C-11, C-12 y C-14, teniendo presente los efectos de la introducción simultánea de un doble enlace, de acuerdo con la Tabla 6.

Esto es:

$$\delta_{C-X} = \delta_{C-X} \text{ (beyerano)} - \Delta\delta^{\Delta} + \Delta\delta^{OH}$$



donde  $\delta_{C-X}$  será el valor calculado para el desplazamiento químico de cada una de estas posiciones,  $\delta_{C-X}(\text{beyerano})$  el correspondiente valor asignado al beyerano,  $\Delta\delta^A$  el incremento, con su signo, observado al introducir un doble enlace en el (3.2.1)-biciclo octano y  $\Delta\delta^{OH}$  el incremento medio -- ( $\sim 39$  ppm) observado por introducción de un grupo hidroxilo.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

$$\delta_{C-11} = 20,2 - 0,4 + 39,0 = 58,8$$

$$\delta_{C-12} = 40 - 7,6 + 39,0 = 71,4$$

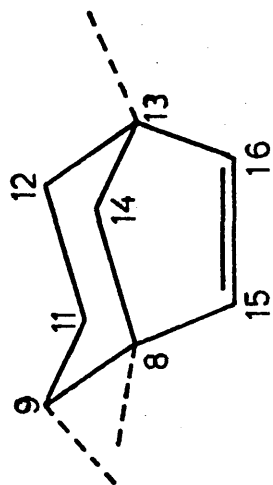
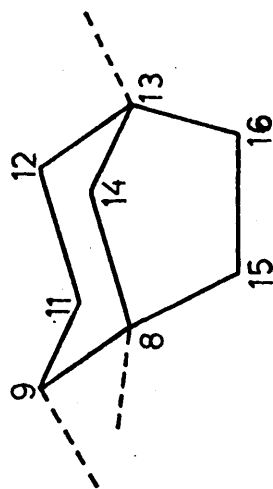
$$\delta_{C-14} = 57,7 + 5,4 + 39 = 102,1$$

El valor experimental es 68,9. Este resultado excluye claramente la posición C-14, y, a pesar de las limitaciones obvias del modelo da una clara indicación de que el sustituyente debe encontrarse sobre C-12, máxime cuando tenemos en cuenta que la función hidroxilo primaria, ya situada sobre C-17, debe de tener sobre C-12 (en posición "gamma" con relación a C-17 (ver fórmula II)) un efecto tendente a hacerle subir en el campo. Este efecto para el caso de alquiloclohexanoles (155) oscila entre -1,1 y -7,2 lo que acentúa

la concordancia a pesar de las limitaciones del modelo empleado.

Vamos ahora a intentar utilizar el resto de los - datos recogidos en la Tabla 7 para tratar de hacer una predicción sobre cuales serían los desplazamientos químicos - del beyereno, introduciendo los factores reseñados en la Tabla 7, en el espectro reseñado para beyerano.

Para realizar este cálculo hacemos la suposición básica de que los únicos átomos afectados por la introducción del doble enlace de una forma significativa son los re cogidos en la Tabla 7, junto con C-17 y C-7. El modelo mas próximo a la situación de estos dos átomos de carbono nos - lo proporciona una comparación entre los desplazamientos -- químicos (156) de 1-metil-norbornano y 1-metil-norborneno. De acuerdo con estos autores la introducción de un doble en lace supone el desplazamiento a campo mas alto en una cuantía de  $\sim \Delta\delta$  3 ppm.



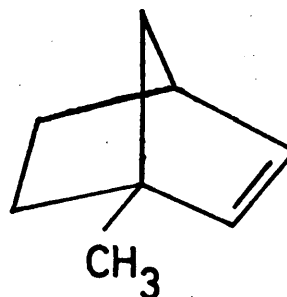
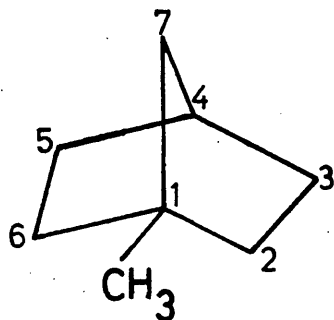
T A B L A 7

	$\delta_c^*$	$\delta_{c'}^*$	$\Delta \delta^*$		$\delta_c^*$	$\delta_{c'}^*$	$\Delta \delta^*$
C-8	35,2	39,5	-4,3	C-9	32,8	25,2	+7,6
C-13	35,2	39,5	-4,3	C-11	19,1	18,7	+0,4
C-15	28,9	132,1	-103,2	C-12	32,8	25,2	+7,6
C-16	28,9	132,1	-103,2	C-14	39,7	45,1	-5,4

\* $\delta_c$  : Desplazamientos químicos del (3.2.1)-biciclo octano

\* $\delta_{c'}$  : Desplazamientos químicos del <sup>15</sup>-(3.2.1)-biciclo octeno

\* $\Delta \delta = \delta_c - \delta_{c'}$



Obviamente la introducción del doble enlace en beyerano debe reflejarse en otros efectos a través del espacio pues en este cambio quedan modificadas algunas interacciones espaciales fundamentalmente con C-6, C-11 y C-20; de todos modos nosotros consideramos que estos efectos serán - pequeños (1 - 2 ppm) y no suponen un obstáculo insalvable - para el proceso de asignación de señales que nos proponemos llevar a cabo.

De acuerdo pues con estos presupuestos se puede - hacer una predicción sobre cuales serían los desplazamientos químicos que cabría esperar para beyereno; éstos quedan recogidos en la Tabla 8.

T A B L A 8

<u>Singletes</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Triplettes</u>	<u>Cuartetes</u>
33,1 C-4	56,5 C-5	18,5 C-2	15,1 C-20
37,6 C-10	49,3 C-9	19,8 C-11	21,9 C-19
43,5 C-13	136,8 C-15	20,4 C-6	24,1 C-17
49,2 C-8	140,8 C-16	32,4 C-12	33,7 C-18
		38,2 C-7	
		39,7 C-1	
		42,0 C-3	
		63,1 C-14	

La introducción de sendas funciones acetoxilo sobre C-12 (axial) y C-17 deben de ocasionar modificaciones -- que solo afectarán a los átomos de los anillos C y D. Para hacer una predicción sobre cuales serían los desplazamientos químicos del tobarrol (II) nosotros suponemos:

- a) Que los efectos de estos hidroxilos son análogos a los descritos para alquilociclohexanoles (por carecer de -- otros modelos mas apropiados), y
- b) Que ambos efectos son aditivos.

De acuerdo con la literatura química (153,155) la introducción de un -OH axial (el grupo acetoxilo ejerce un efecto aproximadamente idéntico) en alquilociclohexanoles -- produce los siguientes efectos:

alfa: +37,8 ppm

beta: +5,5 ppm

gamma: -6,8 ppm

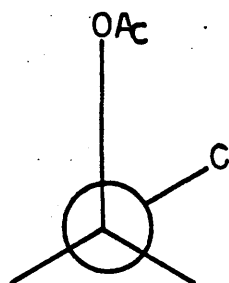
(datos tomados del cis-4-t-butilciclohexanol al que se supone mayoritariamente en configuración -OH axial). Estos efectos quedan modificados cuando la introducción de este hidro

xilo crea nuevas interacciones del tipo "gauche" con sustituyentes vecinos (siendo éste nuestro caso para el tobarrol (II)).

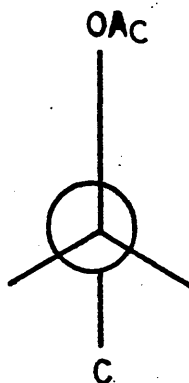
En tales circunstancias (157) estos efectos que - han sido estudiados para diversos metil-ciclohexandioles, - siguen siendo similares para el caso de los carbonos "gamma", pero son menores para el caso de los efectos alfa y beta. - Estas consideraciones serían aplicables al hidroxilo de - C-12.

Por ellos nosotros adoptamos los valores de +35,0 y +4,0 para reflejar el efecto de un -OAc axial flanqueado por un grupo metilo. En cuanto a los efectos gamma de este mismo hidroxilo axial hay que distinguir entre las disposiciones "gamma-gauche" (A) y "gamma-antiperiplanar" (B).

La disposición (B) es la que se da para sustituyentes ecuatoriales, o también para sustituyentes axiales - en relación con otro sustituyente axial en el carbono contí



(A)



(B)

quo. El valor del primer efecto "gamma" es  $-7,0$  ppm. El del segundo oscila entre  $-1,1$  y  $-1,5$  ppm.

Para el hidroxilo de C-17 podemos referirnos a -- ciertos derivados del ciclohexilmetanol que han sido estudiados (154). Según estos resultados el efecto de la sustitución sobre el grupo metilo es análogo ( $\pm 1$  ppm) al observado para sistemas acíclicos ( $\Delta\delta$  41,0). Para asignar magnitud a los efectos, beta y gamma. lo podemos considerar formando parte de un anillo, con la particularidad de que puede adoptar una conformación axial o ecuatorial (preferentemente suponemos que adoptará una disposición ecuatorial - (ver ref. 155, pág. 171)).



Teniendo presente estas consideraciones nosotros podemos modificar los valores recogidos en la Tabla 8 (y - que corresponden a un espectro calculado del beyereno) introduciendo en los carbonos pertinentes los efectos que hemos señalado.

Estos átomos de carbono afectados, y los efectos esperados (despreciamos los efectos delta por ser de menor cuantía) vienen resumidos a continuación.

#### Beyereno

$$\text{C-13.- } 43,5 + 2 \text{ efectos beta } (+8,0) = 51,5$$

$$\text{C-9.- } 49,3 + 1 \text{ efecto gamma } (-7,0) = 42,3 \text{ (48,5)}^a$$

$$\text{C-16.- } 140,8 + 2 \text{ efectos gamma } (-3,0) = 137,8 \text{ (132,8)}^b$$

$$\text{C-11.- } 19,8 + 1 \text{ efecto beta } (+4,0) = 23,8$$

$$\begin{aligned} \text{C-12.- } 32,4 + 1 \text{ efecto alfa } (+35,0) + 1 \text{ efecto gamma } (-7,0) \\ = 60,4 \text{ (66,0)}^c \end{aligned}$$

$$\text{C-14.- } 63,1 + 2 \text{ efectos gamma } (-14,0) = 49,1$$

$$\begin{aligned} \text{C-17.- } 24,1 + 1 \text{ efecto alfa primario } (+41,0) + 1 \text{ efecto} \\ \text{gamma } (-7,0) = 58,1 \text{ (60,5)}^d \end{aligned}$$

Sobre los valores obtenidos hay que hacer las siguientes consideraciones basándonos en lo que hemos dicho - en ocasiones anteriores sobre la influencia de la disposición estérica sobre (fundamentalmente) el efecto gamma. Por ello, al considerar el posible efecto de los acetoxilos en C-17 hemos de tener presente la conformación mas probable. En el primer valor que hemos calculado hemos supuesto, por simplicidad, que tanto el acetoxilo C-12 como el C-17 adoptan una configuración axial en una conformación de silla - ideal.

Por el contrario en los valores que hemos añadido entre paréntesis hemos tenido en cuenta las siguientes matizaciones:

- a) Dada la movilidad conformacional del anillo C en tobacrol (II) cabe la posibilidad de que el acetoxilo sobre C-12 no se mantenga en configuración rigurosamente axial sino que haya una deformación que tienda a asemejar este anillo a un bote deformado con un aplanamiento de los carbonos C-11, C-12. Esta conformación se aleja de

la disposición "gamma-gauche" entre el acetoxilo y C-9, aproximándolos a la denominada disposición anti-peri-planar. Es una situación análoga a la del trans-2-metilciclohexanol cuyo efecto gamma es -1,3 (ver ref. 155, - pág. 166).

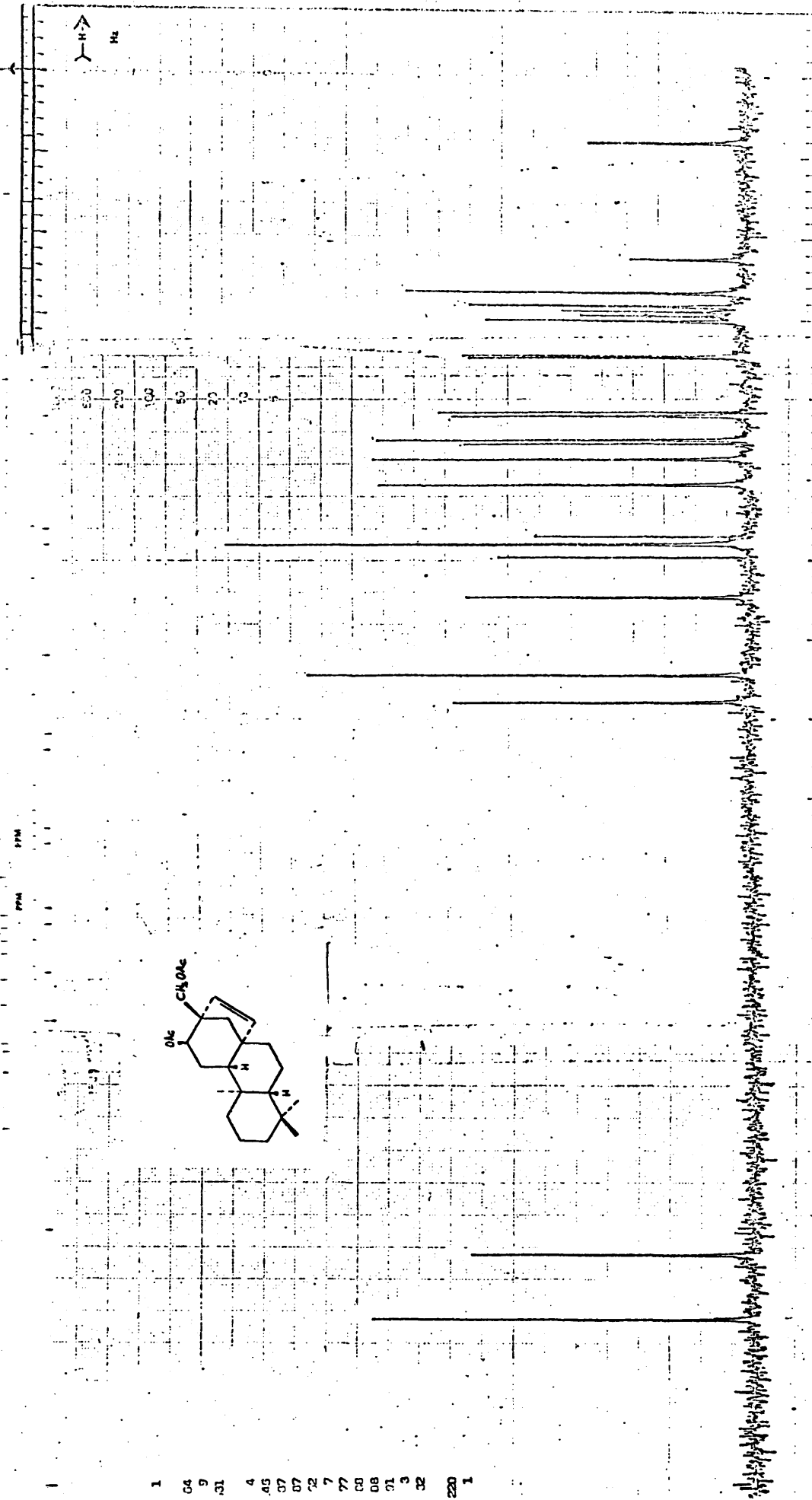
- b) La disposición del acetoxilo C-12 con relación a C-16 - se asemeja, aún considerando la deformación del anillo propuesta en el apartado a), al sistema anti-peri-planar (valores de -1,1 a -1,5). Si el acetoxilo de C-17 - adopta, como resulta probable una disposición ecuatorial al menos mayoritariamente su disposición "gamma-gauche" con relación a C-16 permite asignarle un efecto entre -6,5 y -7,0.
- c) Dada la configuración ecuatorial supuesta para el acetoxilo de C-17 en b) su disposición con respecto a C-12 - sería anti-peri-planar (efecto -1,1 a -1,5).
- d) La disposición del acetoxilo sobre C-12 y el grupo hidroximetilo de C-17 es intermedia probablemente entre - el cis- y trans-2-metil-ciclohexanol los efectos sobre el grupo metilo, en cada uno de estos casos son -6,7 y

-4,1 respectivamente por lo que aquí cabe asumir un --  
efecto de  $\sim -5,0$  ppm.

Así pues se puede construir la siguiente Tabla 9  
donde se recogen las predicciones para el compuesto toba-  
rrol.

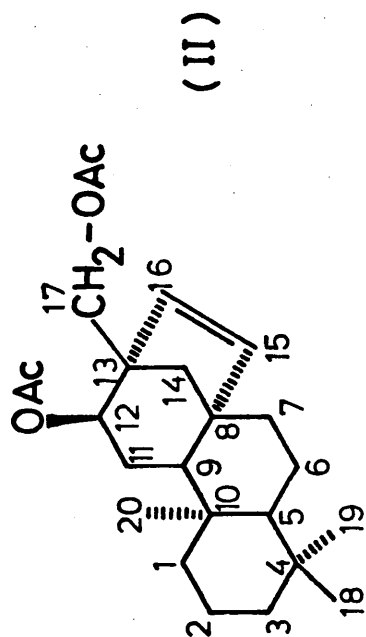
Comparando la Tabla 9, con la Tabla 3 (Pág. 78) -  
donde se recoge el espectro experimental del diacetato de -  
tobarrol (II) resulta una tarea sencilla asignar cada una -  
de las señales de estas sustancias. El resultado queda reco-  
gido en la Tabla 10.

El resultado se puede considerar bastante bueno,  
sobre todo, si tenemos en cuenta, que implica dos pasos: -  
beyerano  $\longrightarrow$  beyereno (Tabla 8) y beyereno  $\longrightarrow$  tobarrol -  
sin posibilidad de contrastar con los valores experimenta-  
les en el paso intermedio. Es de destacar que la mayor con-  
cordancia se da con los valores indicados entre paréntesis  
en la Tabla 9, ello hace suponer que la serie de considera-



T A B L A 9

<u>Singletes</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Triplettes</u>	<u>Cuartetes</u>
C-4 33,1	C-9 42,3 (48,5)	C-2 18,5	C-20 15,1
C-10 37,6	C-5 56,5	C-6 20,4	C-19 21,9
C-8 49,2	C-12 60,4 (66,0)	C-11 23,8	C-18 33,7
C-13 51,5	C-16 124,8 (132,8)	C-7 38,2	
	C-15 136,8	C-1 39,7	
		C-3 42,0	
		C-14 49,1	
		C-17 58,1	



T A B L A 10

<u>Singletes</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Tripletes</u>	<u>Cuartetes</u>
C-4 33,1	C-9 49,3	C-2 18,4	C-20 14,2
C-10 36,9	C-5 55,8	C-6 20,0	C-19 21,8
C-8 48,3	C-12 68,9	C-11 26,4	C-18 33,5
C-13 50,8	C-16 131,4	C-7 36,4	
	C-15 139,3	C-1 38,8	
		C-3 41,9	
		C-14 49,2	
		C-17 65,5	

ciones que hemos aducido para llegar a éstos son verdaderas, al menos parcialmente; esto es, la molécula de tobarrol debe poseer un anillo C ligeramente deformado (los datos (158) de r.m.n. de protones, una señal ancha con  $\nu_{1/2}$  7Hz se explican lo mismo con la hipótesis de un protón situado en el plano bisectriz de los dos protones contiguos que con un protón que presenta uno de los ángulos máximos de 30 grados; en cambio los datos de  $^{13}\text{C}$  parecen apuntar a esta segunda posibilidad), y el acetoxilo de C-17 en configuración ecuatorial preferentemente.

La discrepancia mas destacada se presenta para el caso del desplazamiento químico de C-17, y cabe atribuírsele, con bastante probabilidad, a la utilización del factor alfa de 41,0 propio de alcoholes acíclicos. La utilización del factor 35,0 propio de ciclohexanoles nos conducen a un valor de 64,1 para C-17, que queda muy próximo del valor experimental.

Las discrepancias mayores (entre 2 y 3 ppm) se -



dan para C-12, C-11 y C-15 y su origen hay que buscarlo en la imprecisión con que se conoce la situación conformacional real del anillo C.

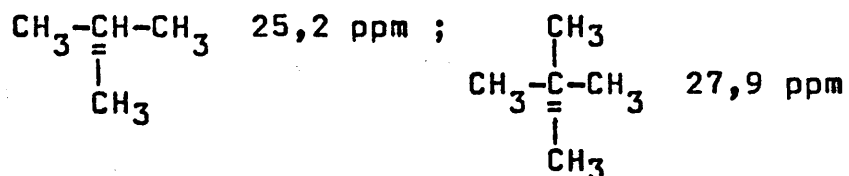
#### CALCULO DE LOS DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE BEYERANO.

Una demostración bastante contundente sobre la importancia de un conocimiento detallado de la disposición conformacional de los átomos de una molécula, para poder llevar a cabo cualquier tipo de predicción, la tenemos en el empleo del método empírico propuesto por Beierbeck y Saunders (159) para el cálculo de los desplazamientos químicos en hidrocarburos saturados en conformación alternada ("staggered"), y aplicable, por tanto a compuestos que posean anillos ciclohexánicos condensados y en conformación de silla.

Los factores que consideraremos mas adelante se han obtenido basándose en datos referentes a 25 decalinas sustituidas y 15 productos naturales (esteroides, triterpe-

nos) que al menos en parte presentan sistemas carbocíclicos que cumplen los requisitos antes expuestos.

El procedimiento empírico se basa en delimitar -- apropiadamente los efectos alfa, beta y gamma. Como los -- efectos alfa (a diferencia de los otros dos) no son aditivos se toman los hidrocarburos etano, propano, isobutano y neo-pentano, como referencias básicas para carbonos primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios, respectivamente:



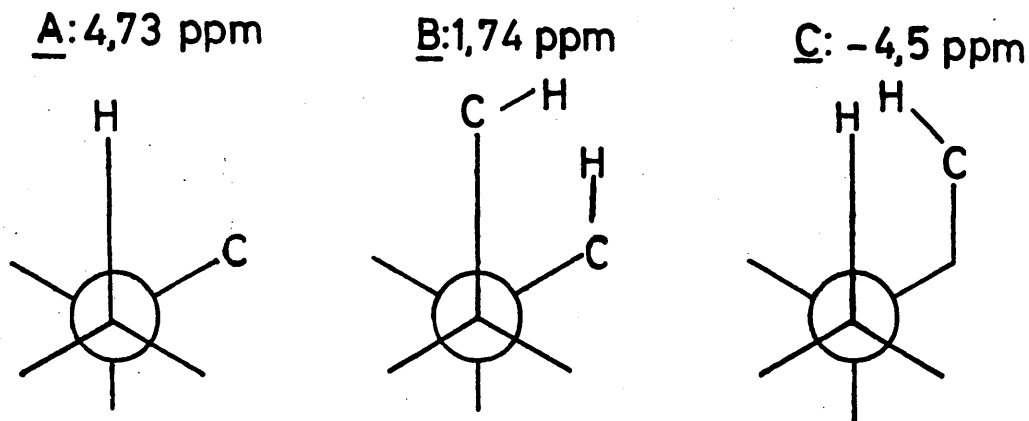
A través de un estudio numérico de los diversos -- tipos de interacciones que pueden ser determinantes del desplazamiento químico (fundamentalmente interacciones "gauche" hidrógeno-carbono:  $\text{H}-\text{C}-\text{C}(\alpha)-\text{C}(\beta)$  y carbono-carbono:  $\text{C}(\alpha)-\text{C}-$

$-C(\alpha)-C(\beta))$  llegan a la conclusión de que los factores decisivos son interacciones "gauche" no entre átomos de carbono sino entre los hidrógenos que portan estos átomos.

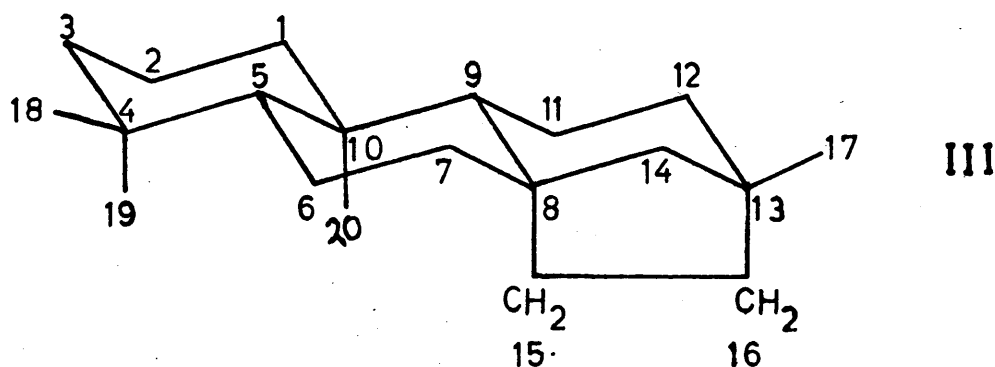
Por su cuantía ellos distinguen tres tipos de interacciones a través del espacio:

- a) La interacción con una contribución mas decisiva - es la que tiene lugar entre un hidrógeno-alfa y un carbono-beta:  $H-C-C(\alpha)-C(\beta)$ . Diagrama A.
- b) Una segunda contribución la origina la interacción gamma entre hidrógenos de un carbono-alfa y los de un carbono-beta:  $H-C(\alpha)-C-C(\alpha)-C(\beta)-H$ . Diagrama B. Estas dos contribuciones a) y b) son desapantallantes. Este término último está ligado a interacciones "gauche" de carbono-carbono y es siempre exocíclico. Las interacciones "gauche" endocíclicas no parecen afectar significativamente los desplazamientos químicos de  $^{13}C$ .
- c) Por último, cada interacción entre un hidrógeno-alfa y un hidrógeno sobre un carbono-gamma tiene un

efecto apantallante. Diagrama C.



Teniendo pués en cuenta este modelo elaborado para decalinas en conformación de silla nos proponemos calcular el espectro teórico del beyerano considerando, en principio que no existe el puente carbonado C-15, C-16. (III).



Para contabilizar el número de interacciones correspondientes a cada apartado se tienen en cuenta las que presentan cada uno de los hidrógenos por separado. Por tan-

to es posible obtener unos valores teóricos para cada uno - de los átomos de carbono del compuesto (III). El resultado, con expresión de los factores utilizados viene recogido en la Tabla 11.

Estos valores calculados se pueden agrupar, para una mejor comparación con los datos experimentales del beygano, de acuerdo con su disposición en la molécula (Tablas 12 y 13).

Los datos obtenidos para los anillos A y B son -- bastante concordantes, con la excepción de C-20. En el cálculo del desplazamiento químico de los metilos, al contabilizar el número de interacciones del tipo a) lo hemos multiplicado por tres (los hidrógenos del metilo) y lo mismo -- hemos hecho con las interacciones del tipo c). En el caso -- concreto de C-20 existen dos claras interacciones delta -- (con C-19 y C-15) syn-diaxiales que no son contempladas en el método original (159). Este tipo de interacciones (151), como ya hemos indicado anteriormente, para el caso de deca-

T A B L A 11

C-1 .-	16,1 + 5 x 4,73 +	1,74	4,50 =	37,0
C-2 .-	16,1 + 2 x 4,73		- 2 x 4,50 =	16,6
C-3 .-	16,1 + 5 x 4,73 +	1,74		= 41,5
C-4 .-	27,9 +	3 x 1,74		= 33,1
C-5 .-	25,2 + 5 x 4,73 +	3 x 1,74		= 54,0
C-6 .-	16,1 + 4 x 4,73 -		3 x 4,50 =	21,5
C-7 .-	16,1 + 5 x 4,73 +	1,74		= 41,5
C-8 .-	27,9	+ 2 x 1,74		= 31,4
C-9 .-	25,2 + 5 x 4,73 +	3 x 1,74		= 54,1
C-10.-	27,9 +	5 x 1,74		= 36,6
C-11.-	16,1 + 4 x 4,73		- 4 x 4,5 =	17,0
C-12.-	16,1 + 5 x 4,73 +	1,74		= 41,4
C-13.-	27,9	+ 1,74		= 29,6
C-14.-	16,1 + 8 x 4,73			= 54,0
*C-15.-	16,1 + 4 x 4,73 -		2 x 4,5 =	26,5
*C-16.-	16,1 + 4 x 4,73 -		4,5 =	35,3
*C-17.-	5,9 + 9 x 4,73		- 3 x 4,5 =	34,9
C-18.-	5,9 + 9 x 4,73		- 3 x 4,5 =	34,9
C-19.-	5,9 + 9 x 4,73		- 6 x 4,5 =	20,9 <sup>a</sup>
C-20.-	5,9 + 9 x 4,73		- 9 x 4,5 =	7,7 <sup>b</sup>

TABLE 12

Anillo A	Anillo B	Anillos C y D
C-1	37,0	C-8 31,4 54,0
C-2	16,6	C-9 54,1 26,5°
C-3	41,5	C-11 17,0 35,3°
C-4	33,1	C-12 41,4 34,9°
C-5	54,0	C-13 29,6
C-18	34,9	
C-19	20,9 <sup>a</sup>	

**TABLA 13**<sup>\*</sup>

Anillo A	Anillo B	Anillos C y D
C-1	39,7	C-8 57,7
C-2	18,5	C-9 33,6
C-3	42,0	C-11 37,6
C-4	33,1	C-12 27,1
C-5	56,5	C-13 39,2

**\* Datos experimentales.**

linas con grupos metilo e hidroxilo en posición syn-diaxial tienen un efecto desapantallante que pudiera aproximar el valor calculado al experimental.

En cuanto a los valores obtenidos para los átomos de carbono de los anillos C y D las mayores discrepancias - se aprecian para C-8 y C-13 (los dos átomos en la cabeza de puente) y puede ser un reflejo de la existencia del citado puente entre C-15 y C-16 (o dicho de otro modo, como consecuencia de que C-8 y C-13 pertenezcan simultáneamente a anillos de cinco y seis miembros). Introduciendo, p. ej., un factor de + 11,5 ppm, que refleje este hecho, se obtienen valores de 43,0 y 41,0 ppm (para C-8 y C-13) que les aproxima a los experimentales.

En el cálculo para C-15 y C-16, hemos tenido, en cierto modo en consideración la presencia del enlace entre ellos, partiendo de un valor fundamental de 16,1 (propio de metileno) y manteniendo los dos átomos de hidrógeno sobre cada uno de estos átomos en una configuración fija. La ma-



yor discrepancia aparece en el caso de C-15 y, sin excluir la influencia que puede tener sobre ello el hecho de que es te átomo forma parte de un anillo de cinco miembros en vez de seis, también hay que tener presente que C-15 (como dija mos para C-20) presente un efecto "syn-diaxial" (desapantallante) que no se ha incluido en el cálculo. El origen de la discrepancia observada para el caso de C-17 queda poco claro ya que cualquier efecto atribuible al puente, debería haberse reflejado análogamente sobre C-7, siendo así que el cálculo para este átomo resulta bastante concordante.

## 2-ACETOXI-BEYER-15-ENO

Antes de terminar esta parte dedicada fundamental mente a llevar a cabo la asignación completa de los esquele tos fundamentales de beyerano (I) y beyer-15-eno queremos - indicar que por medio de una comunicación (160) particular hemos tenido conocimiento de las asignaciones realizadas -- con 2-beta-hidroxi-beyer-15-eno (IV).

Estas asignaciones las recogemos en la Tabla 14.

Los datos recogidos en la Tabla 14 son, en principio, una buena confirmación de los valores que nosotros -- hemos calculado para beyer-15-eno. También cabe hacer algunas consideraciones sobre los efectos que se observan como resultado de la presencia de un grupo -OH axial sobre C-2.

Lo primero que se observa es un valor excesivamente elevado (49,0) para el efecto alfa de ese hidroxilo sobre C-2. La literatura química (155) da valores de 38,0 y -41,0 para el efecto de un hidroxilo y acetoxilo axial (en cis-4-t-butil-ciclohexanol). La diferencia entre estos valores y el observado, cabe atribuírsela a las dos interacciones "syn-diaxiales" con los grupos metilo C-19 y C-20\*.

---

\* En una publicación aparecida cuando ya estaba redactada esta tesis (H. Eggert, C.L. Van Antwerp, N.S. Bhacca y C. Djerarsi, J. Org. Chem., 41, 1, 71 (1976)) también se señala este efecto y se da una explicación del fenómeno.

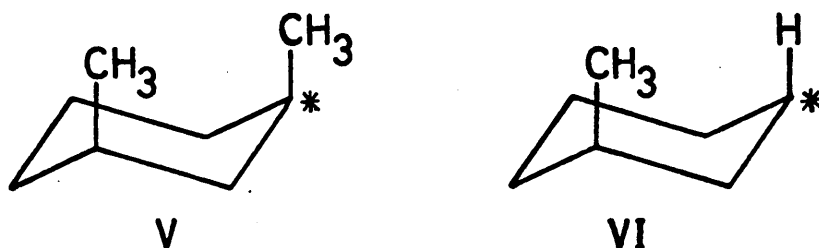


T A B L A 14

$$\Delta \delta = \delta_c \text{ (calculado)} - \delta_c \text{ 2-beta-hidroxi-beyer-15-eno.}$$

**\* Nosotros hemos invertido estas asignaciones.**

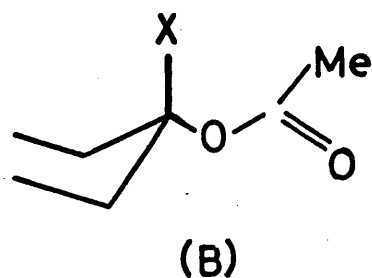
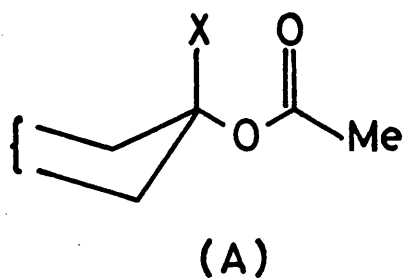
De acuerdo con los resultados obtenidos (161) con dimetil-ciclohexanos 1,3-disustituídos (V) "el desplazamiento químico del átomo del anillo (marcado\*) que lleva un grupo metilo, aparece ~ 4 ppm a campo mas bajo del valor correspondiente a la interacción metilo-hidrógeno 1,3-diaxial (VI).



Esta última interacción ocasiona el llamado efecto "gamma-gauche" con un valor ~ 5,4 ppm a campo mas alto. Como el efecto (162) de sustituir un hidrógeno axial por un metilo produce un desplazamiento de 1,1 a campo mas bajo, - el efecto neto es como si el carbono marcado no viese el metilo axial en posición 3 por carecer de átomo de hidrógeno.

Por otro lado en el caso de los acetatos se ha observado (161) que hay una gran diferencia entre la conducta

de alcoholes primarios o secundarios, y terciarios. En los dos primeros casos el efecto, sobre el desplazamiento químico es pequeño (1-3 ppm), como ya hemos señalado anteriormente, pero en el caso de alcoholes terciarios sobre ciclohexano o ciclopentano el efecto alcanza valores de 10-12 ppm a campo mas bajo. Esta particularidad la explican estos autores suponiendo que ciertos rotámeros (como A y B) en los que el oxígeno carbonílico o el grupo metilo del acetilo se situen próximos al carbono carbonílico quedan desestabilizados en el caso de que el sustituyente (X) sobre ese carbono sea un grupo metilo.



Nosotros postulamos que esta misma situación se da en nuestro caso ya que los confórmeros (A) ó (B) presentarían serias interacciones del grupo -CO- o Me con los dos metilos axiales C-19 y C-20. Por tanto se explicaría así --

que este alcohol secundario presentase un desplazamiento - químico tan acusado como resultado de la acetilación.

Los efectos beta (153,155) son bastante normales (valor típico +5,5 ppm) pues se obtienen valores de 4,6 y - 6,2 para C-1 y C-3 respectivamente.

BEYER-15-ENO.

Volviendo pues al tema del espectro del beyereno, podemos concluir que los valores con mayores posibilidades serán aquellos en los que haya concordancia entre nuestros valores calculados y los experimentales asignados al 2-hidroxi-beyer-15-eno.

De acuerdo con la discusión que precede sobre los efectos del -OH, los datos para los átomos de carbono del - Anillo A pueden ser tomados del espectro calculado (Tabla 9), en aquellos otros en que haya discrepancias superiores a - -0,5 ppm tomaremos los datos del espectro experimental (Ta-

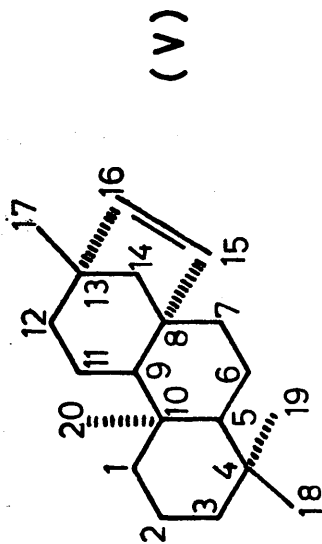
bla 13). De esta forma hemos elaborado un 'espectro para be  
yer-15-eno con un alto grado de probabilidad de reflejar -  
auténticamente a esta sustancia (Tabla 15).

#### EFFECTOS OBSERVADOS DE LOS GRUPOS HIDROXILO SOBRE C-12 Y C-17

Así pues con estos datos de la Tabla 15 y los re-  
señados en la Tabla 10 para el tobarrol (II) (12,17-diacetil-  
-beyer-15-eno) cabe iniciar la tarea de dilucidar los efec-  
tos observados experimentalmente, como resultado de las dos  
funciones -OH en C-12 y C-17, así como tratar de justifi-  
car éstos a la luz de los conocimientos generales que se -  
tienen. Los efectos de ambos hidroxilos quedan resumidos en  
la Tabla 16.

Cabe hacer algunos comentarios sobre la interpre-  
tación de los efectos reseñados en la Tabla anterior.

C-13.- Sobre este átomo concurren dos efectos beta. El va-  
lor observado (7,3) concuerda con la suma de un va-



T A B L A 15

<u>Singletes</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Tripletes</u>	<u>Cuartetes</u>
C-4	C-5 56,5	C-2 18,5	C-20 15,1
C-10	*C-9 51,0	C-11 20,3	C-19 21,9
C-13	C-15 135,0	C-6 20,4	C-17 24,9
C-8	C-16 136,3	C-12 33,1	C-18 33,7
		C-7 37,0	
		C-1 39,7	
		C-3 42,0	
		C-14 61,2	

\* De acuerdo con un espectro experimental de beyereno (del que no se conoce nada mas que el dato de desplazamiento químico, pero no si se trata de -- singlete, doblete, etc.) C-9 puede tener un desplazamiento de 53,0.



T A B L A 16

<u>Atomo</u>	<u><math>\delta_c</math></u>	<u><math>\delta'_c</math></u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>
C-- 13	50,8	43,5	7,3
C - 9	49,3	51,0	- 1,7
C - 16	131,4	136,3	- 4,9
C - 11	26,4	20,4	6,0
C - 12	68,9	33,1	35,8
C - 14	49,2	61,2	-12,0
C - 17	65,5	24,9	40,6

$\delta_c$  Tobarrol;       $\delta'_c$  Beyereno;       $\Delta\delta = \delta_c - \delta'_c$

lor medio de este efecto (5,5) asignado al hidroxilo primario y el valor que da la literatura química (155) para el C-2 de cis-2-metil-ciclohexanol (2,6).

C-9.- El hidroxilo de C-12 ejerce un efecto gamma sobre este átomo. Una disposición axial en una silla sin deformar es de esperar que ejerciese un efecto del orden de -7,0. El observado es bastante menor lo que nos hace suponer que hay una deformación considerable de este anillo. La conformación, con relación a este carbono debe ser semejante a la que -- adopta el trans-2-metil-ciclohexanol. En esta molécula el efecto previsto es de 1,5 ppm (para C-5).

C-16.- El efecto gamma del acetoxilo de C-12 sobre este -- carbono debe ser muy bajo (-1,1 a -1,7) como corresponde a su disposición antiperiplanar. Esta disposición se mantiene aún en el supuesto de que el anillo C esté deformado como nosotros postulabamos. El otro efecto gamma asignable al hidroxilo de C-17 -

(-3,8 a -3,1) es algo pequeño cuando se compara con el efecto esperado ( $\sim -5,5$ ). Ahora bien no tenemos ejemplos en la literatura sobre cual es el efecto - que cabe esperar cuando se actúa sobre un carbono - trigonal. Así que este dato del efecto observado -- (-3,8 a -3,1) que ejerce el hidroxilo de C-17 sobre C-16 puede tomarse como característico de este tipo de interacción.

C-11.- El efecto beta observado (6,0 ppm) corresponde bastante bien con el que cabía esperar (5,0 ppm) si tenemos presente la similitud existente entre nuestro compuesto y el cis-2-metil-ciclohexanol. Para la misma posición del isómero trans- el efecto observado es 8,3 ppm.

C-12.- El efecto alfa encontrado por nosotros (35,8 ppm) - es idéntico al reseñado para el carbono-1 del cis-2-metil-ciclohexanol (35,2). (El valor para el isómero trans- es 41,0 ppm). Pero hay que tener presente

el efecto gamma del acetoxilo C-17 que puede oscilar entre -1,5 y -6,6. Por tanto el efecto alfa puede oscilar entre 37,3 y 42,4 ( $\sim 39,8$ ).

C-14.- Sobre este átomo actúan dos efectos gamma. Dada la conformación en que suponemos que se encuentra preferentemente el hidroxilo primario (ecuatorial), su disposición relativa a C-14 es análoga (o intermedia) entre la que muestran entre sí los grupos metilo e hidroxilo de cis- y trans-2-metil-ciclohexanol, siendo los efectos del hidroxilo sobre estos grupos metilo de -6,7 y +4,1 respectivamente.

El efecto del acetoxilo de C-12 sobre C-14 es análoga a la que ejerce el hidroxilo de cis-2-metil-ciclohexanol sobre C-3 (-6,6 ppm). La suma de ambos efectos da cuenta del efecto total observado (-12,0 ppm).

C-17.- Dado que, como hemos dicho, el efecto del hidroxilo de C-12 sobre C-17, debe ser análogo al que ejerce

el hidroxilo de cis-2-metil-ciclohexanol sobre el - grupo metilo (-6,7 ppm), quede un valor de  $\sim 34,0$  - ppm asignable al efecto alfa del propio hidroxilo. Este valor difiere bastante del reseñado ( $\sim 41,0$ ) para ciclohexilmetanoles. La diferencia (7,0 ppm) - es asignable al efecto que cabe atribuir al sistema 1,3-diol (ver en comentarios al 7,12-diacetil-deri vado una corrección a este efecto).

La imagen, pues, que emerge sobre la configura- ción y conformación del anillo C es bastante concordante. - Observamos por un lado una gran similitud entre los efectos observados y los descritos para el cis-2-metil-ciclohexanol (mientras que difiere considerablemente de los del isómero trans- excepto para el caso del C-9). Se obtiene de este mo- do una confirmación independiente de la configuración beta del acetoxilo sobre C-12 y se pone con ello, claramente de manifiesto la utilización de esta técnica para tal fin aún sin contar con los datos correspondientes al otro epímero.

Otro dato interesante es la información que se obtiene sobre la posible conformación del anillo C (aparte de lo que ya indicamos sobre la conformación preferente del -acetoxilo primario). En un ciclohexano en forma ideal de silla los enlaces forman entre sí ángulos  $\theta = 109,28^\circ$ , mientras que los ángulos diedros\* o ángulos de torsión ( $\phi$ ), -son  $\phi^* = 60^\circ$ . Es lógico pensar en una deformación de estos -valores ideales para una molécula de cis-2-metil-ciclohexanol. Si nosotros denominamos a al enlace entre C-9 y C-12 y b al enlace entre C-12 y C-13 del tobarrol, lo que postulamos es que los resultados obtenidos indican una considerable deformación del ángulo  $\phi_{a,b,c}$  en el sentido en que tiene lugar una considerable disminución (p. ej.:  $\phi_{a,b,c} \sim 40-50^\circ$ ). Las causas de esta deformación hay que buscarlas no -tanto en la interacción de los grupos hidroxilos e hidroxil-

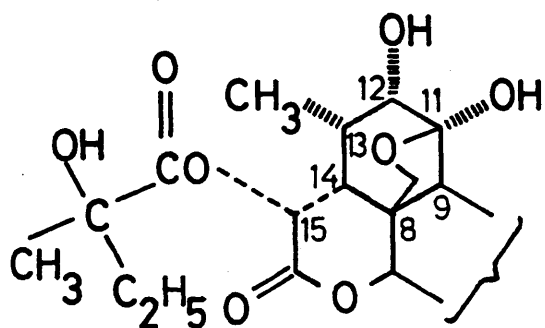
---

\* En proyección de Newman el ángulo diedro o ángulo de torsión a que nos referimos, es el ángulo que caracteriza

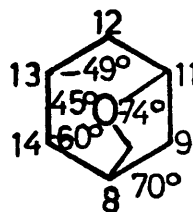
la relación estérica entre dos enlaces vecinos:



metilos contíguos como en la deformación que introduce el - puente carbonado C-15, C-16. De hecho, este efecto ha sido - señalado (164) en el caso del p-bromobenzoato de glaucarubi na (VI) mediante un estudio de rayos X. Se indica como comen tario (163), que también es aplicable a nuestro caso, "que - el efecto puede ser reforzado por la presencia de sustitu tentes axiales voluminosos en la otra cara de la molécula: el grupo -OH sobre C-12 y el C-15, sobre C-14". Este efecto



VI



Angulos de torsión

del puente, que se ha denominado efecto reflejo del puente en 1,3, debe ser aplicable pues al sistema biciclo (3.2.1)- octano (ver ref. 163, pág. 171), lo que está plenamente de acuerdo con los datos encontrados por nosotros.

De acuerdo también con los resultados obtenidos -

(ver efectos sobre C-14), y de acuerdo con los modelos moleculares de deformación indicada del ángulo de torsión  $\Phi_b$ , apenas si afecta al ángulo de torsión  $\Phi_d$  (correspondiente - al enlace C-13,C-14).

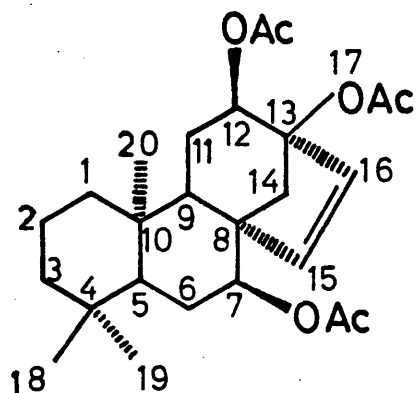
#### TRIACETATO DE CONCHITRIOL.

Esta nueva sustancia a la que nos vamos a referir seguidamente nos proporciona los siguientes datos espectroscópicos de  $^{13}\text{C}$ , que agrupamos, como es habitual, de acuerdo con su naturaleza de singletes, dobletes, etc. Los datos - quedan recogidos en la Tabla 17.

Es evidente, también en este caso, que una vez - sustraídos el número de dobletes correspondientes, por su - desplazamiento químico (68,4 y 75,2 ppm) a dos átomos de - carbono portando grupos hidroxilos secundarios y teniendo - en cuenta que uno de los metilos también está hidroxilado - (triplete a 65,2 ppm), resulta fácil asignarle a esta molécula su carácter de beyereno sustituido (4 singletes, 2 do-







( VI )

T A B L A 17

<u>Singletes</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Tripletas</u>	<u>Cuartetas</u>
32,5	44,9	18,3	13,7
36,9	47,8	25,2	21,6
51,1	68,4	26,1	33,2
52,0	75,2	38,6	
	133,1	41,9	
	136,6	44,9	
		65,2	

bletes y 4 metilos).

Para adentrarnos en el conocimiento de su estructura basta cotejar los datos de la Tabla 17 con los reseñados anteriormente para el 12,17-diacetoxi-beyereno (Tabla - 11). Como acabamos de decir, ya sabemos que esta sustancia posee tres grupos hidroxilo (frente a dos en el tobarrol) y también resulta evidente que uno de ellos se encuentra sobre el grupo metilo C-17 pues las otras señales de metilo - aparecen prácticamente en la misma posición en ambas sustancias.

Para situar los dos hidroxilos secundarios podemos tener en cuenta la posición idéntica en que aparecen - los singletes asignados a C-4 y C-10. Esto nos permite excluir el anillo A como localización posible de estas señales.

La modificación sufrida por las señales de doblete C-5 y C-9 ciertamente permite situar uno de los grupos -

acetoxilo en el anillo B, y aún mas, dentro de este anillo cabe dilucidar entre las posiciones C-6 y C-7, pues en efecto mientras que un grupo acetoxilo colocado sobre C-6 (axial o ecuatorial) habría de tener el efecto de enviar a campo mas bajo la señal de doblete debida a C-5 (efecto beta) sin apenas modificar la de C-9 (efecto delta); un grupo acetoxilo situado sobre C-7 cabe esperar que desplace las señales debidas a C-5 y C-9 a campo mas alto (efecto gamma). Nuestra observación es que ambas señales aparecen a campo mas alto. Por tanto C-7 debe ser el carbono en que se sitúa uno de los hidroxilos secundarios.

El tercer hidroxilo de la molécula de conchitriol (VI) óbviamante tiene que estar situado sobre el anillo C.

El hidroxilo que hemos situado sobre C-7 debe - ejercer un efecto desapantallante sobre C-8 (efecto beta), lo cual explicaría que uno de los singletes de tobarrol - hubiese sido desplazado a campo bajo, mientras que el otro

(a  $\delta$  50,8 en tobarrol) permanece prácticamente en su sitio (los dos singletes de conchitriol a campo bajo aparecen a  $\delta$  51,1 (probablemente C-13) y 52,0 (probablemente C-8)). Este dato nos puede inducir a pensar que no se ha modificado el entorno de C-13 y que conchitriol, como tobarrol poseen dos funciones hidroxilo sobre C-17 (ya demostrado) y C-12 - (configuración beta).

Podemos pasar ahora, una vez elaborada esta hipótesis de trabajo a confeccionar un cuadro sobre los valores previsibles para los desplazamientos químicos de conchitriol, considerando que se trata 7 $\epsilon$ -12 $\beta$ -17 triacetoxi-beyer-15-eno y teniendo en cuenta las dos posibilidades de que el acetoxilo sobre C-7 se encuentra en configuración alfa o beta.

Para ello a los desplazamientos químicos reseñados para el tobarrol (Tabla 11) hemos de añadir o sustraer el efecto que cabe esperar de un sustituyente acetoxilo sobre C-7 (en configuración alfa o beta). Los átomos de carbono sobre los que cabe esperar un efecto significativo son -

C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-14 y C-15. Los resultados del -  
cálculo vienen recogidos a continuación:

Configuración alfa del acetoxilo sobre C-7

(Modelo trans-2-metil-ciclohexanol (X))

$\delta_c$  Tobarrol

C-5.-	55,8 + 1 efecto gamma (-1,3) =	54,5
C-6.-	20,0 + 1 efecto beta (+8,3) =	28,3
C-7.-	36,4 + 1 efecto alfa (+41,0)=	77,4
C-8.-	48,3 + 1 efecto beta (+6,5) =	54,8
C-9.-	49,3 + 1 efecto gamma (-1,5) =	47,8
C-14.-	49,2 + 1 efecto gamma (-4,1) =	45,1
C-15.-	139,3 + 1 efecto gamma (-4,1) =	135,2

Se obtiene así la siguiente Tabla 18.

Para la configuración beta tendremos análogamente:

## (Modelo cis-2-metil-ciclohexanol)

C-5.-	55,8	+	(-5,2)	=	50,6
C-6.-	20,0	+	(5,0)	=	25,0
C-7.-	36,4	+	(35,2)	=	71,6
C-8.-	48,3	+	(2,6)	=	50,9
C-9.-	49,3	+	(-6,6)	=	42,7
C-14.-	49,2	+	(-6,7)	=	42,5
C-15.-	139,3	+	(-6,7)	=	132,6

Lo que nos permite elaborar la Tabla 19.

La composición de las Tablas 17, 18 y 19 nos permite asignar correctamente el espectro de conchitriol. Refiriéndonos exclusivamente a los carbonos afectados por el grupo acetoxilo sobre C-7, vamos a comparar el valor experimental con el calculado para cada uno de las opciones (acetoxilo alfa y acetoxilo beta) (Tabla 20).

Vamos a intentar comentar cada uno de los desplazamientos encontrados con relación a las dos situaciones -

T A B L A 18

<u>Singletes</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Triplettes</u>	<u>Cuartetes</u>
C-1	33,1	C-2	14,2
C-10	36,9	C-11	21,8
C-13	50,8	C-6	33,5
C-8	54,8	C-1	
		C-3	
		C-14	
		C-17	

T A B L A 19

<u>Singletes</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Triplettes</u>	<u>Cuartetes</u>
C-1	33,1	C-2	14,2
C-10	36,9	C-6	21,8
C-13	50,7	C-11	33,5
C-8	50,8	C-1	
		C-3	
		C-14	
		C-17	



T A B L A 20

<u>Atomo</u>	<u><math>\delta_c</math> observado</u>	<u><math>\delta_c</math> (alfa)</u>	<u><math>\delta_c</math> (beta)</u>
C - 5	47,8	54,5	50,6
C - 9	44,9	47,8	42,7
C - 6	25,2	28,3	25,0
C - 8	52,0	54,8	50,7
C - 14	44,9	45,1	42,5
C - 15	136,6	135,2	132,6
C - 7	75,2	77,4	71,6

contempladas, ninguna de las cuales satisface por completo nuestro resultado experimental.

C-5.- Evidentemente este átomo sufre un acusado desplazamiento gamma ( $\Delta\delta$  -8,0), superior al reseñado para cis-4-metil-ciclohexanol (-7,2 ppm). Parece pues que el anillo B está torsionado de modo que el sustituyente axial sobre C-7 se aproxima al hidrógeno de C-5. En esta hipótesis el anillo B estaría ligeramente "puckered".

C-9.- La situación que hemos descrito para C-5 tiene su lógico reflejo en C-9. El apantallamiento que sufre este átomo (-4,4 ppm) es inferior al que cabría esperar de un hidroxilo axial (-7,2 ppm), incluso en el caso de cis-2-metil-ciclohexanol (-6,6 ppm) reflejando así la deformación ("puckering") del anillo B, que al tiempo que aleja al acetoxilo del átomo de hidrógeno de C-9 lo aproxima al de C-5.

C-6 y C-8.- La deformación a que venimos aludiendo no se refleja claramente en los efectos beta, que, de todos modos quedan mejor representados por la hipótesis del acetoxilo en configuración beta.

C-14.- El valor observado ( $\delta_c$  44,9) supone un desplazamiento (-4,3 ppm) menos acusado que el que ejerce el hidroxilo del modelo sobre el grupo metilo (cis-2-metil-ciclohexanol). Concuerda con la deformación que postulamos que aleja el grupo acetoxilo de los hidrógenos de C-14.

C-15.- Como ya dijimos en el caso del tobarrol se tiene escasa información sobre la interacción de sustituyentes con átomos de carbono trigonales. En ambos modelos utilizados para asignar desplazamientos al átomo C-15 de conchitriol hemos considerado a este análogo a un grupo metilo pero el resultado, como era de esperar, no es satisfactorio. El efecto observa-

do (-2,7 ppm) se puede tomar como característico de la relación 1,2-trans-diaxial (aunque teniendo en cuenta la ligera deformación que postulamos).

C-7.- El efecto desapantallante observado (+38,8) corresponde bastante claramente a una disposición axial (beta) aunque su valor sea algo superior al que cabría esperar de los modelos conocidos (cis-4-t-butil-ciclohexanol  $\Delta\delta$  37,8) para una configuración puramente axial. Se refleja así también quizás la deformación del anillo postulada. En términos de ángulo de torsión esta deformación significaría que el ángulo de torsión correspondiente al enlace C-5, C-6, que denominamos  $\underline{b}$ , sería superior a  $60^\circ$ , esto es, para el anillo  $\underline{B}$ ,  $\Phi_{\underline{b}} \geq 60^\circ$ .

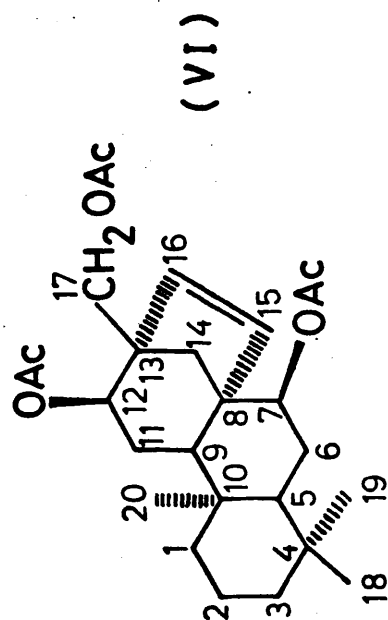
Resumiendo pues, el resultado obtenido nos ha permitido situar los tres hidroxilos de conchitriol, y concretamente sobre C-7, en configuración beta, la tercera función que le diferencia de tobarrol. Hemos conseguido asimismo,

detectar una deformación del anillo B, en el sentido de un aumento de  $\phi$  sobre el valor real de  $\phi \sim 55^\circ$ . Podemos pues -- asignar perfectamente todas las señales del espectro de -- r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  de conchitriol recogido en la Tabla 17 (ver -- Tabla 21).

Para terminar con los comentarios sobre este espectro cabe añadir que el resto de los valores comparados -- con el espectro de tobarrol (Tabla 11) fluctúa dentro de un margen (0,0 - 0,3 ppm) que prácticamente está dentro del -- error experimental o refleja ligeras alteraciones conformacionales, excepto en los casos de C-4 (efecto delta que no hemos considerado  $\Delta\delta -0,8$ ) y C-12 ( $\Delta\delta 0,5$ ). En cambio, C-16 muestra un acusado efecto delta ( $\Delta\delta +1,7$ ) que puede ser motivado por su naturaleza de átomo olefínico.

#### 7,12 DIACETOXI-BEYER-15-ENO.

Un derivado del beyereno intimamente relacionado con el anterior es el 7,12 diacetil-beyer-15-eno (VII), una



T A B L A 21

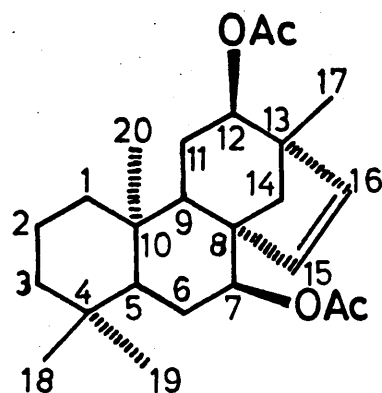
<u>Singletes</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Tripletes</u>	<u>Cuartetes</u>
C-4 32,5	C-9 44,9	C-2 18,3	C-20 13,7
C-10 36,9	C-5 47,8	C-6 25,2	C-19 21,6
C-13 51,1	C-12 68,4	C-11 26,1	C-18 33,2
C-8 52,0	C-7 75,2	C-1 38,6	
	C-16 133,1	C-3 41,9	
	C-15 136,6	C-14 44,9	
		C-17 65,2	

sustancia no natural que hemos preparado con el fin de obtener su espectro y dentro de un esquema que nos condujera al esqueleto carbonado (ver parte experimental). Los datos pertinentes los recogemos en la Tabla 22.

En este caso, por tratarse de un compuesto no natural, sino derivado concretamente del anterior no vamos a hacer intento alguno de situar las distintas funciones ni, por supuesto, el tipo de esqueleto.

Así pues nos limitaremos a estudiar el efecto de las funciones con el fin primordial de confirmar los diversos postulados que han emanado de la interpretación de los datos precedentes.

Tomando como valores fundamentales las asignaciones de beyereno (Tabla 15) y teniendo en cuenta los postulados que ya hemos hecho acerca de las configuraciones y conformacionales de los anillos B y C, así como los sustituyentes sobre C-7 y C-12 vamos a elaborar una Tabla de desplazamientos



(VII)

T A B L A 22

<u>Singletes</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Tripletes</u>	<u>Cuartetes</u>
32,5	44,6	18,3	13,7
36,8	47,9	25,1	20,9, 21,4 y 21,2
47,4	73,0	26,5	21,6
52,7	75,5	38,6	33,2
	135,6	41,8	
	137,3	49,6	



mientos con estos valores que después cotejaremos con los - valores experimentales recogidos en la Tabla 22.

Los efectos del acetoxilo sobre C-7 suponemos que han de ser idénticos, con ligeras matizaciones, a los encontrados en el caso de conchitriol. Por ello en un primer paso modificamos los valores encontrados para beyer-15-eno - (Tabla 15) con los efectos reseñados en el caso del conchitriol (ver Tabla 23).

Sobre los valores recogidos en la Tabla 23, o sobre los propios valores del beyereno (Tabla 15), introducimos ahora los efectos propios de un grupo acetoxilo sobre C-12 tal como lo hemos comentado en el caso del tobarrol.

Obtenemos así una serie de valores definitivos - que deben corresponder con los valores experimentales reseñados anteriormente para el 7,12-diacetilbeyereno (Tabla - 24).

T A B L A 23

<u>Atomo</u>	<u><math>\delta_c</math> beyereno</u>	<u><math>\Delta\delta^*</math></u>	<u><math>\delta_c</math> 7-acetil-beyereno</u>
C - 5	56,5	- 8,0	48,5
C - 6	20,4	5,2	25,6
C - 7	37,0	38,8	75,8
C - 8	49,2	3,7	52,9
C - 9	51,0	- 4,4	46,6
C - 14	61,2	- 4,3	56,9
C - 15	135,0	- 2,7	132,3
C - 16	136,3	1,7	138,0

\*  $\Delta\delta = \delta_c \text{ Conchitriol} - \delta'_c \text{ Tobarrol}$

T A B L A 24

<u>Atomo</u>	<u>7-acetilbeyereno δ beyereno</u>	<u>Δ δ</u>	<u>δ<sub>c</sub> 7,12-diacetilbeyereno</u>
C-9	46,6	- 1,5	45,1
C-11	20,3	6,0	26,3
C-12	33,1	39,5	72,6
C-13	43,5	2,6	46,1
C-14	56,9	- 6,6	50,3
C-15	132,3		
C-16	138,0	- 1,1	136,9
C-17	24,9	- 5,4	19,5

Combinando los resultados de las Tablas 15, 23 y 24 obtenemos los siguientes valores calculados (Tabla 25).

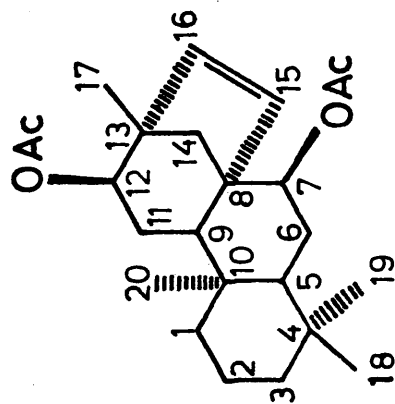
Simplemente por comparación de las Tablas 22 y 25, se obtiene casi de una forma automática el siguiente cuadro de asignaciones definitivas. (Tabla 26).

Cabe ahora hacer algunas matizaciones sobre las ligeras discrepancias encontradas entre valores observados y calculados a fin de mejorar nuestro conocimiento sobre los factores que influyen en los distintos efectos alfa, beta y gamma. Nos referimos a aquellas discrepancias superiores a 0,3 ppm.

Los valores C-4 y C-10 aparecen ambos 0,8 ppm a campo mas alto que el calculado (que es simplemente el correspondiente al beyereno), este incremento debe ser consecuencia del llamado efecto delta que nosotros no hemos tenido en consideración. Abona esta hipótesis el hecho de que ambos presentan exactamente el mismo desplazamiento químico

T A B L A 25

<u>Singletes</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Tripletes</u>	<u>Cuartetes</u>
C-4 33,1	C-9 45,1	C-2 18,5	C-20 15,1
C-10 37,6	C-5 48,5	C-6 25,6	C-17 19,5
C-13 46,1	C-12 72,6	C-11 26,3	C-19 21,9
C-8 52,9	C-7 75,8	C-1 39,7	C-18 33,7
	C-15 132,3	C-3 42,0	
	C-16 136,9	C-14 50,3	



(VII)

T A B L A 26

<u>Singletes</u>		<u>Dobletes</u>		<u>Tripletes</u>		<u>Cuartetes</u>	
C-4	32,5	C-9	44,6	C-2	18,3	C-20	13,7
C-10	36,8	C-5	47,9	C-6	25,1	C-17	20,9
C-13	47,4	C-12	73,0	C-11	26,5	C-19	21,6
C-8	52,7	C-7	75,5	C-1	38,6	C-18	33,2
		C-15	135,6	C-3	41,8		
		C-16	137,3	C-14	49,6		

que en conchitriol (Tabla 19).

C-13.- Se observa una diferencia de +1,1 en el espectro - real, ello implica que la interacción beta del hidroxilo sobre C-12 es algo superior (3,7 ppm) a la que se indica para el cis-metil-ciclohexanol (2,6 ppm).

C-9.- Hay una pequeña variación a campo mas alto en el espectro real (0,5). Como sobre este átomo inciden los dos sustituyentes sobre C-7 y C-12 es difícil colegir a cual de los dos se debe. Nosotros en el caso - del tobarrol habíamos supuesto una incidencia del - acetilo de C-12 de -1,5. (propia de una disposición - casi ecuatorial del hidroxilo), elevando este efecto a -2,0 se obtiene una coincidencia total.

C-5.- Refleja un efecto gamma de -8,6, que es extraordinariamente acusado.

C-15.- Se encuentran en posición delta con relación al acetoxilo de C-12. En el caso del conchitriol hemos ya señalado que un acetoxilo axial (el de C-7) ejerce un efecto delta sobre C-16 de -1,7. La diferencia - observada para el valor real de C-15 (+3,3) puede - tener el mismo origen y su mayor cuantía puede reflejar la desviación que se da en el acetoxilo de - C-12 de una configuración axial pura.

Una serie de átomos, concretamente C-1 y C-20 - muestran variaciones de cierta cuantía (-1,1 y -1,4) de explicación incierta, aunque es muy probable que sean un reflejo del efecto de "puckering" que muestra el anillo B de este compuesto (como en el caso de conchitriol). Como ya su cedía en el caso de C-4 y C-10, los valores de C-1 y C-20 - en esta sustancia son idénticos a los encontrados para el - conchitriol. Lo mismo cabe decir del resto de los átomos - del anillo A.

C-17.- Por último un comentario sobre este átomo, Dado que



la conformación que nosotros atribuímos al anillo C es algo intermedio entre cis- y trans-2-metil-ciclohexanol, para nuestro cálculo del efecto del hidroxilo de C-12 sobre este átomo hemos utilizado el valor medio (-5,4 ppm) de ambos casos límites (-6,7 y -4,1). Realmente subsiste una indeterminación, pues en el espectro experimental del 7,12-diacetil-beyereno aparecen tres señales de metilo a 21,4, 21,2 y 20,9 asignables a C-17 y los dos grupos metilo de ambos acetilos. Teniendo en cuenta nuestro valor - calculado ( $\delta_c$  19,5) nos inclinamos por un valor de 20,9 para el grupo metilo de C-17, lo que nos da un efecto gamma de -4,0 ppm para esa configuración - "sui generis" del acetoxilo sobre C-12 de estas sustancias.

De lo que antecede cabe deducir que la presencia de un acetoxilo sobre C-17 tiene escasa influencia en la - conformación de la molécula. Por ello es posible deducir - con bastante precisión el efecto que ejerce este grupo ace-

toxilo. Basta pues deducir de los desplazamientos reseñados para conchitriol (Tabla 20), los de 7,12-diacetil-beyereno (Tabla 26).

El resultado queda recogido en la Tabla 27.

Estos resultados nos permiten cerrar el círculo - que hemos ido describiendo hasta llegar a conocer exactamente el efecto de cada uno de los sustituyentes hidroxílicos de C-7, C-12 y C-17 sobre el esqueleto de beyereno.

Antes de pasar a elaborar una tabla análoga para C-12 y C-7, haremos algunas consideraciones sobre los resultados obtenidos en la tabla anterior.

C-13.- Al discutir los efectos sobre este átomo en el caso del tobarrol (12,17-diacetil-beyereno, asignamos un desplazamiento de +5,5 como resultado de la presencia de un hidroxilo primario en C-17 (valor medio - tomado de la literatura para efectos beta) y -2,6 -

T A B L A 27

<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>	<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>	<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>	<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>
C-4	0,0	C-5	-0,1	C-2	0,0	C-14	-4,7
C-10	0,1	C-12	-4,6	C-6	0,1	C-20	0,0
C-13	+3,7	C-7	-0,3	C-11	-0,4	C-19	0,0
C-8	-0,7	C-15	+1,0	C-1	0,0	C-18	0,0
C-9	0,3	C-16	-2,5	C-3	0,1	C-17	44,3

para describir la presencia del acetoxilo sobre - C-12 (siendo este el valor señalado para el ~~cis~~-2-metil-ciclohexanol). Después, al considerar el espectro del 7,12-diacetilbeyereno hubimos de elevar el valor atribuido al acetoxilo de C-12 hasta +3,7 ppm, con lo que nos quedan +3,7 ppm para el efecto beta del acetoxilo primario. Esto es, ambos efectos beta son idénticos.

C-8.- Aparece un efecto delta de -0,7 ppm, que nosotros no hemos tenido en cuenta anteriormente. Por tanto al efecto que hemos observado en conchitriol (+2,5) hay que añadirle 0,7, mas otra cantidad indeterminada -- por el efecto análogo que ejerza el acetoxilo de C-12 sobre C-8. En conjunto pues este efecto beta debido al acetoxilo de C-7 se puede considerar del orden de +3,2 a -4,0 ppm.

C-12.- Al efecto ejercido por el acetoxilo de C-17 sobre C-12, lo habíamos considerado oscilando entre -1,5

y -6,6, inclinándonos por su valor medio de -4,0. -  
El valor actual es -4,6 ppm.

C-15.- Tenemos aquí otro ejemplo de efecto delta sobre car  
bono olefínico. La conformación del sustituyente -  
acetoxilo en C-17 con relación a este átomo es dis-  
tinta a la de los otros dos casos (C-12 y C-7); --  
siendo también diferente el valor obtenido (+1,0 -  
ppm). En los tres casos, sin embargo el efecto es -  
desapantallante.

C-16.- Un ejemplo de efecto gamma sobre carbono olefínico.  
Su valor (-2,5 ppm) es algo inferior al previsto -  
(-3,1 a -3,8), por tanto nos obliga a corregir el -  
que habíamos estimado para el acetoxilo de C-12 --  
(-1,1 a -1,7). Ambos resultan ser prácticamente --  
idénticos (-2,5 ppm) (efecto conjunto -4,9 ppm). -  
Ocurre pues para C-16, lo mismo que para C-13.

C-11.- Acusa un pequeño efecto delta (-0,4) ocasionado por

el acetoxilo de C-17, por tanto el efecto beta que habíamos estimado para C-12 (+6,0 ppm) es algo superior (+6,4), acentuando así el carácter intermedio - de este grupo acetoxilo de C-12 entre el cis- y -- trans-2-metil-ciclohexanol (con efectos beta de -- +8,3 y +5,0 ppm).

C-14.- El efecto observado (-4,7 ppm) coincide bastante - bien con el observado para trans-2-metil-ciclohexa-nol (-4,1), lo que satisface nuestra hipótesis de - que el hidroxilo primario adopta una configuración ecuatorial. Ello requiere que la contribución del - acetoxilo sobre C-12 sea de -7,3, un valor bastante normal para una relación axial, confirmado así lo - que hemos indicado en el diagrama de ángulos de torsión que da  $\phi = 66^\circ$  para la relación C-12 con C-14.

C-17.- En este caso la tabla anterior pone de manifiesto - que el efecto alfa sobre C-17 (+44,3) efectivamente se corresponde con los reseñados para ciclohexilme-

tanoles ( $\sim +41,0$ ). Como, en el caso del tobarrol, - el efecto global sobre C-17 es  $+40,6$  ppm cabe admitir un efecto gamma de  $-3,7$  ocasionado por el acetoxilo de C-12 aunque este valor es inferior a los - efectos observados para cis- y trans-2-metil-ciclohexanol ( $-6,7$  y  $-4,1$  respectivamente). Si como en - otras ocasiones tomamos un valor medio de  $-5,4$ , cabe postular un efecto desapantallante de  $+1,7$  ( $1,0$  a  $2,0$  ppm) como resultado de la agrupación 1,3-diol.

Completando estos resultados, con los relativos a otros átomos de carbono a que no hemos hecho referencia pero que ya han sido consignados anteriormente es posible elaborar la siguiente tabla de efectos atribuibles al hidroxilo (configuración beta) sobre C-12 (Tabla 28).

Lo mismo se puede hacer para los efectos del acetoxilo sobre C-7 (Tabla 29) basándonos en lo que dijimos para conchitriol, con las matizaciones que hemos especificado subsiguientemente.

T A B L A 28

<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta^*</math></u>	<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta^*</math></u>
C-12	+40,4	C-17	-5,4 <sup>a</sup>
C-13	+ 3,7	C-11	+6,4
C-14	- 7,3	C-9	- 2,0
C-15	+ 3,3	C-8	- 0,7
C-16	- 2,5		

\* Un valor positivo indica desplazamiento a campo mas bajo.

a) Hemos postulado un efecto de +1,7 (o entre +1,0 y +2,0) como resultado de la agrupación 1,3-diol, que hay que tener presente.

T A B L A 29

<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta^*</math></u>	<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta^*</math></u>
C-4	- 0,8	C-9	-4,4
C-5	- 8,0	C-10	0,0
C-6	+ 5,2	C-14	-4,3
C-7	+38,8	C-15	-2,7
C-8	+3,2 a +4,0	C-16	+1,7



## 1,12,17-TRIACETIL-BEYER-15-ENO.

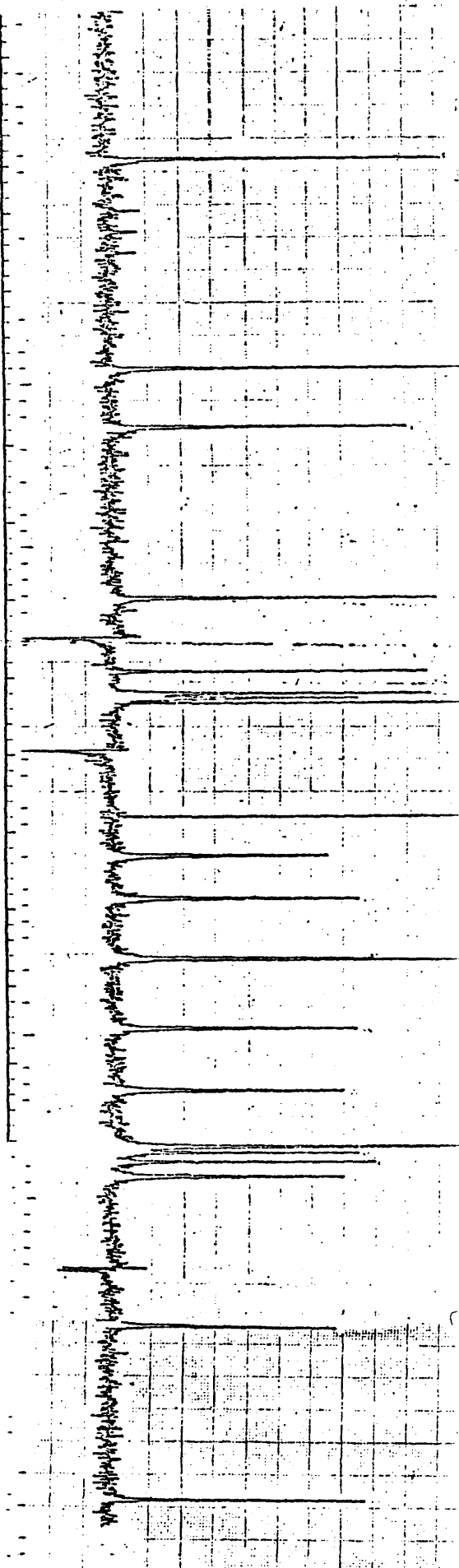
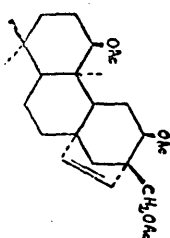
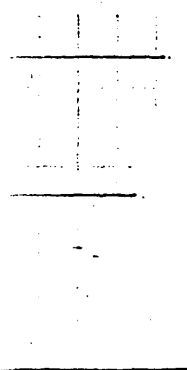
Siguiendo el método que ya consideramos habitual, el primer paso para llevar a cabo la elucidación de la estructura de este compuesto, basándonos en su espectro de r.m.n. de  $^{13}\text{C}$ , consiste en reseñar los correspondientes datos espectrales agrupándolos de acuerdo con su naturaleza de singlete, doblete, triplete, etc. (ver Tabla 30).

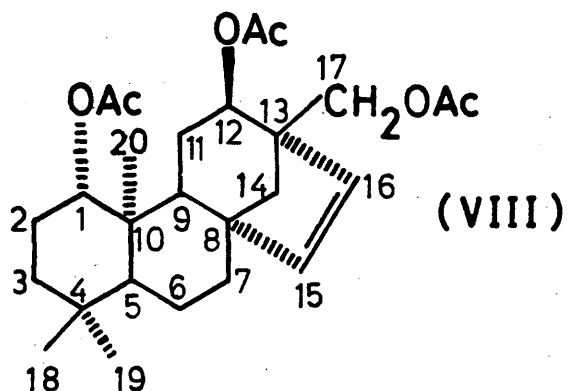
Ya que se trata de un producto natural vamos, como en ocasiones anteriores, a tratar de establecer aunque sea de una manera sucinta el tipo de esqueleto y la posición mas probable de las funciones acetoxilo.

Por simple consideración de su desplazamiento químico (60-80 ppm) vemos que hay tres funciones hidroxílicas, una sobre carbono primario (triplete a 65,3 ppm) y dos sobre carbonos secundarios (dobletes a 68,8 y 81,5 ppm). Una vez deducidas estas señales, mas las correspondientes a los dos carbonos olefínicos ( $\delta_{\text{C}}$  131,9 y 138,8) podemos consta-

Line no	PPM
1	81.501
2	60.040
3	69.303
4	54.046
5	50.529
6	49.101
7	48.311
8	48.013
9	41.644
10	31.700

100



T A B L A 30

<u>Singletes</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Tripletes</u>	<u>Cuartetes</u>
32,9	49,2	19,7	10,5
41,6	54,9	24,9	21,5
48,6	68,8	28,7	32,9
50,5	81,5	36,6	
	131,9	39,2	
	138,8	48,9	
		65,3	

tar que el número de carbonos tetrasustituídos, trisustituídos y de metilos es de 4, 2 y 4, poseyendo por tanto un esqueleto de beyereno.

Para tratar de situar las tres funciones de hidroxilo podemos, como procedimiento general comparar el espectro reseñado en la Tabla 30, con el correspondiente espectro del beyer-15-eno (Tabla 15) aunque evidentemente la tarea se facilitaría en este caso concreto comparando con -- otras sustancias ya hidroxiladas (tobarrol, por ejemplo).

Si iniciamos nuestra tarea tratando de situar el hidroxilo primario vemos que en (VIII) permanecen las señales correspondientes a los metilos C-18 y C-19, mientras -- que no aparece la de C-17, y C-20 ha sufrido un desplazamiento a campo mas bajo. Así pues, en principio el hidroxilo primario debe estar sobre C-17 (lo que concuerda con el hecho de que el correspondiente hidroximetilo aparezca a -- 65,3 ppm) (δ C-17<sub>beyereno</sub> 24,9).

Para situar los hidroxilos secundarios, tenemos - ya un buen dato, C-20 ha sufrido un desplazamiento a campo mas alto ( $\Delta\delta \sim -5,0$ ) que en principio hay que atribuirlo a la operación de un efecto "gamma-gauche". El unico metileno en posición gamma con C-20 es C-1, lo que concuerda con el hecho de que permanezca prácticamente invariable la señal - de singlete correspondiente a C-4, así como los dos metilos C-18 y C-19. Como  $\delta_{C-1, \text{beyereno}} 39,7$ , el desplazamiento de 81,5 ppm debe corresponder a este átomo en (VIII). Para el otro carbono con función hidroxílica nos queda un desplazamiento de 68,8 ppm lo que sitúa el  $\delta_c$  del correspondiente - átomo de beyereno entre 28,0 y 33,0 ppm. (Tomando el entorno de desplazamientos debidos a grupos hidroxilo sobre carbonos secundarios entre 35,0 y 40,0 ppm). Realmente solo - C-12 cumple con esta condición ( $\delta_c 33,1$ ) aunque C-7 ( $\delta_c - 37,0$ ) no puede ser excluído de una forma taxativa.

Si aceptamos pues estos supuestos como hipótesis de trabajo a fin de conseguir asignar cada una de las señales del espectro de (VIII) a un átomo de carbono específi-

co, partiríamos del espectro de beyereno y añadiríamos los efectos debidos a los hidroxilos C-12 y C-17 (Tablas 28 y - 30 respectivamente)\* llegando así al espectro del tobarrol (Tabla 10).

No vamos a reproducir aquí esos datos sino que tomaremos directamente los resultados reseñados para tobarrol (Tabla 10). Sobre estos datos introducimos ahora los efectos que cabe esperar de un hidroxilo ecuatorial en C-1 (la posible naturaleza ecuatorial viene dada no solo por el -- efecto alfa observado para el hidroxilo +41,8 ppm) sino por el ya reseñado efecto gamma de C-20 ( $\Delta\delta \sim -5,0$  ppm) mas proprio de una relación "gauche" que de una relación anti-periiplanar: (-1,0 a -2,0 ppm).

---

\* En el caso de no disponer de esta información concreta -- habríamos de recurrir a la utilización de los efectos -- descritos para modelos sencillos, como hemos hecho en casos anteriores con el cis- y trans-2-metil-ciclohexanol.

Así pues tomando como modelo\*, una vez mas, el -  
trans-2-metil-ciclohexanol vamos a reseñar los desplazamientos  
químicos del tobarrol que quedarían modificados por el  
grupo hidroxilo ecuatorial en C-1. (Tabla 31).

Incorporando estas modificaciones en la correspondiente  
tabla del tobarrol obtenemos una serie de predicciones  
que recogemos en la Tabla 32.

Una vez mas queda claro que la simple comparación  
de los datos recogidos en las Tablas 30 y 32 permiten una -

---

\* Es difícil encontrar un modelo apropiado, pues el isómero  
cis- posee el grupo -OH en disposición axial, mientras -  
que el trans- posee los grupos hidroxilo y metilo en disposi  
ción ecuatorial, Posteriormente hemos encontrado datos  
sobre una sustancia (1 ,hidroxi-10-metil-trans-decalina)  
que sería un modelo adecuado, aunque las ligeras -  
variaciones que habría que introducir no desvirtuan en -  
nada los resultados obtenidos, ni los comentarios realizados  
( . S.H. Grover y J.B. Stothers. Can. J. Chem., --  
52, 870 (1974)).

T A B L A 31

<u>Atomo</u>	<u><math>\delta_c</math> tobarrol</u>	<u><math>\Delta\delta^*</math></u>	<u><math>\Delta\delta'</math></u>	<u><math>\delta_c</math> 1,12,17-triacetil derivado</u>
C-1	38,8	41,0	( 40,5)	79,8
C-2	18,4	8,3	( 8,3)	26,7
C-3	41,9	- 1,3	(- 2,8)	40,6
C-4	33,1	- 1,0	(- 1,2)	32,1
C-5	55,8	- 1,5	(- 1,6)	54,3
C-6	20,0			
C-10	36,9	6,5	( 5,3)	43,4
C-9	49,3	- 4,1	(- 1,6)	45,2
C-11	26,4			
C-20	14,2	- 6,7 <sup>a</sup>	(- 5,9)	7,5

a) Hemos utilizado el factor del isómero cis-

"Los valores en la columna  $\Delta\delta'$  han sido tomados utilizando el 1 -hidroxi-10-metil-trans-decalina como modelo". No se han utilizado en el cálculo y sirven solo de comparación.



T A B L A 32

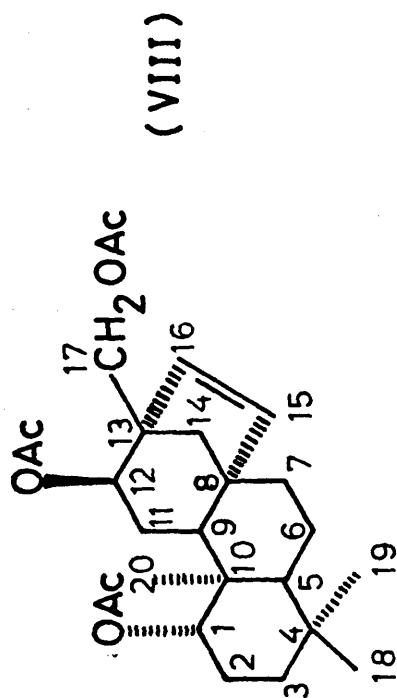
<u>Singletes</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Triplettes</u>	<u>Cuartetes</u>
C-4 32,1	C-9 45,2	C-6 20,0	C-20 7,5
C-10 43,4	C-5 54,3	C-2 26,7	C-19 21,8
C-8 48,3	C-12 68,9	C-11 26,4	C-18 33,5
C-13 50,8	C-1 79,8	C-7 36,4	
	C-16 131,4	C-3 40,6	
	C-15 139,3	C-14 49,2	
		C-17 65,5	

asignación inequívoca de las señales debidas al compuesto - (VIII), ésta queda plasmada en la Tabla 33.

Una vez conseguido el objetivo de consignar las - asignaciones del compuesto (VIII) vamos a realizar algunos comentarios sobre el origen de las discrepancias mas acusadas que se observan entre los valores calculados de la Tabla 32 y los reales de la Tabla 33. La mayor parte de estas discrepancias tienen su origen en lo imperfecto del modelo utilizado cuando se compara con el anillo A del compuesto - (VIII).

C-4.- Para este cálculo sobre el valor del tobarrol hemos utilizado un efecto delta de  $-1,0$  que en nuestro caso no opera ( $\Delta\delta = -0,2$ ).

C-10.- Hemos utilizado un factor beta de  $-6,5$  ppm que opera cuando hidroxilo y metilo son ecuatoriales, aquí el metilo es axial y el átomo no porta hidrógenos. El factor experimental ( $+4,7$  es algo menor).



T A B L A 33

<u>Singletes</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Tripletes</u>	<u>Quartetes</u>
C-4      32,9	C-9      49,2	C-6      19,7	C-20    10,5
C-10     41,6	C-5      54,9	C-2      24,9	C-19    21,5
C-8      48,6	C-12     68,8	C-11     28,7	C-18    32,9
C-13     50,5	C-1      81,5	C-7      36,6	
	C-16     131,9	C-3      39,2	
	C-15     138,8	C-14     48,9	
		C-17     65,3	

C-9.- Hemos utilizado el factor (-4,1 ppm) que opera entre el grupo hidroxilo y el grupo metilo del modelo. De hecho el factor experimental es casi nulo ( $\Delta\delta$  -0,1) lo que solo cabe explicarse si se ha producido alguna modificación en la conformación del anillo C, o -- como una peculiaridad de la disposición eclipsada -- del sustituyente sobre C-1 con relación a C-9 (enlaces axiales y ecuatoriales). Esta segunda hipótesis parece ser la mas probable ya que el sustituyente so bre C-12 debe ejercer un efecto contrario (también -- apantallante) en cualquier cambio conformacional,

En realidad la situación que se presenta es aná loga a la que ya describimos de C-10 con relación al hidroxilo axial sobre C-2. Entre C-20 y C-2 había un efecto desapantallante y, simultáneamente C-2 no -- ejercía efecto alguno sobre el desplazamiento de -- C-10 por carecer éste de átomos de hidrógeno capaces de "ver" el efecto.

Se da un paralelismo con esta situación en el -- caso que comentamos; el hidroxilo de C-1 (ecuatorial)

desapantalla a C-11 (relación syn-diaxial, ver mas - adelante), mientras que este mismo hidroxilo no ejerce efecto alguno sobre C-9. Cabe esperar\* que un hidroxilo en configuración beta (axial) sobre C-1 se comporte muy distintamente a lo reseñado aquí, pues no afectaría esencialmente a C-11 y si sería "visto" por el hidrógeno axial de C-9.

C-5.- El factor utilizado (-1,5) es algo superior al real (-0,9), ambos están en el entorno que cabe esperar - para una interacción gamma anti-periplanar.

C-1.- Ejerce el grupo hidroxilo un efecto alfa bastante - acusado (+42,7) lo que quizás guarde relación con la situación impedida de la posición C-1 (interacciones

---

\*Efectivamente en la publicación a que aludimos en páginas anteriores (Can. J. Chem. 52, 870 (1974)), ver pág. - 169, el carbono correspondiente a C-9 en 1 $\beta$ -hidroxi-10-metil-trans-decalina, que es metilénico experimenta un efecto desapantallante de -1,6 ppm (ver Tabla 31).

con C-11) lo cual puede impedir algunas de las conformaciones del grupo acetoxilo a las que aludimos - al discutir el espectro del 2-alfa-acetoxi-beyereno.

C-6.- Muestra un ligero efecto delta que entra casi en el error experimental ( $\Delta\delta$  -0,3).

C-2.- El efecto beta (-6,5 ppm) es algo inferior al del modelo (-8,3).

C-11.- Suponíamos que la disposición de este átomo (1,3-syn-diaxial) con relación al grupo acetoxilo de C-1 le haría susceptible de exhibir el efecto desapantallante (a campo mas bajo) descrito en la literatura y evidenciado por nosotros en casos anteriores. Así es efectivamente y este efecto ( $\Delta\delta$  +2,3) - es análogo al reseñado en otras ocasiones (ver anteriormente, los comentarios sobre el efecto del acetoxilo axial sobre C-2 del beyereno).

C-3.- Está sometido a un efecto gamma-anti-periplanar que de acuerdo con el modelo habíamos estimado en -1,3 ppm, de hecho resulta mas acusado (-2,7 ppm).

C-20.- Es evidente que no existía un modelo adecuado para calcular el efecto que ejercería el hidroxilo ecuatorial de C-1 sobre este metilo y efectivamente el factor propio del isómero cis- (-OH axial y metilo ecuatorial) (-6,7 ppm) resulta muy superior al observado (-3,2) que precisamente se puede tomar como característico de la relación 1,2-hidroxilo ecuatorial, metilo axial, en estos compuestos.

Podemos pues, finalmente elaborar una tabla en - que queden recogidos los efectos asignables al grupo acetiloxi ecuatorial (configuración alfa) sobre C-1 (ver Tabla 34).

Completamos esta serie de datos sobre efectos\* de

---

\* Una clara muestra del interés que presenta el estudio de

sustituyentes hidroxílicos resumiendo en la Tabla 35 los - desplazamientos causados por un grupo hidroxilo sobre C-2 - en configuración beta (axial).

Ya comentamos anteriormente el significado de algunos de los efectos aquí recogidos.

---

este tipo de efectos la tenemos en el hecho de la aparición de publicaciones en que se señala esta necesidad y se indica el efecto positivo que estos datos han de tener en el desarrollo de las aplicaciones de esta técnica: Ver p. ej., H. Eggert, C.L. Van Antwerp, N.S. Bhacca y C. Djerassi; J. Org. Chem., 41, 1, 71-78 (1976); P.J. Garrat y R. Riguera, J. Org. Chem., 41, #3, 465-469 (1976), y J.B. Stothers, C.Y. Tan and K.C. Teo, Can. J. Chem. 54, 1212 (1976).



T A B L A 34

<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>	<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta^*</math></u>
C - 4	- 0,2	C - 6	-0,3
C - 10	+ 4,7	C - 2	+6,5
C - 9	- 0,1 (ef. "gamma gauche")	C - 11	+2,3 (syn-diaz)
C - 5	- 0,9	C - 3	-2,7
C - 1	+42,7	C - 20	-3,2

\* Un signo positivo indica desplazamiento a campo mas bajo como efecto del hidroxilo.

T A B L A 35

<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta^*</math></u>	<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta^*</math></u>
C - 1	+ 6,2	C - 5	-2,9
C - 2	+49,0	C - 10	-0,3 (gamma-gauche)
C - 3	+ 4,4	C - 19	+2,8
C - 4	- 0,5 (gamma-gauche)	C - 20	+3,0

\* Un valor positivo indica desplazamiento a campo mas bajo como resultado de la presencia de este hidroxilo.

## EFECTOS DEL GRUPO -CO-.

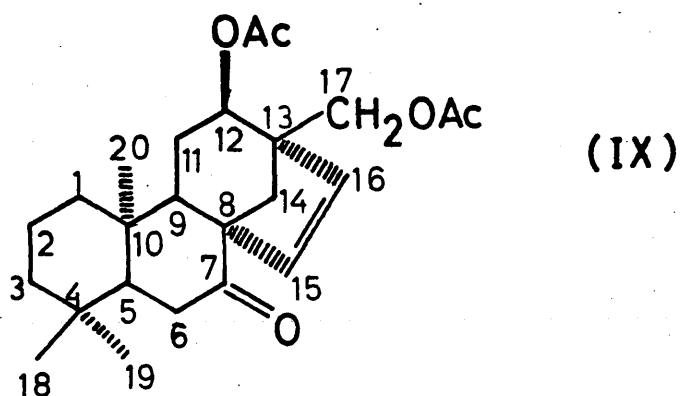
Una vez conseguida la asignación de cada una de las sustancias que preceden nos propusimos utilizar estas moléculas para estudiar el efecto de otro grupo funcional - frecuente en los estudios sobre productos naturales, tal es el caso del grupo carbonilo.

Existen ya en la literatura información considerable sobre cetonas en el aspecto que a nosotros nos interesa ahora, ésto es, el r.m.n. de  $^{13}\text{C}$ . Desde los trabajos pioneros (44) de Weigert y Roberts sobre alquil cicloalcanonas, los estudios se han ido extendiendo a sustancias bicíclicas (165), tipo norbornan-2-onas (nor-alcanfor) y norborn-5-en-2-onas, hasta llegar al estudio de moléculas complejas como cetoesteroides (166). Las conclusiones alcanzadas en estos estudios ofrecen una cierta coherencia y nos permiten - por ello contrastar esos resultados con los obtenidos por nosotros utilizando el esqueleto de ent-beyer-15-eno.

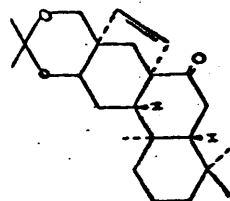
Nuestro objetivo es pues doble, por un lado confirmar los resultados ya obtenidos y por otro tratar de poner de manifiesto cualquier peculiaridad que pueden ofrecer estas moléculas.

Como hemos trabajado en varios casos con sustancias trihidroxiladas, dos de cuyos grupos hidroxilo se encuentran en posición 1,3-, es evidente que la mejor vía para obtener sustancias monocetónicas requiere la protección del agrupamiento 1,3-diol mediante la formación del derivado acetónido. De ahí que nuestra primera tarea consista en establecer que efecto tiene sobre la molécula la formación del derivado acetónido (en comparación con los derivados -- acetilados).

Con este fin nosotros hemos obtenido los datos correspondientes al derivado 7-ceto-12,17-diacetoxi-beyer-15-eno (IX) (Tabla 36) y 7-ceto-12,17-isopropiliden-beyer-15-eno (X) (Tabla 37).

T A B L A 36 $^{13}\text{C}$  RMN del compuesto (IX)

<u>Singletes</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Tripletes</u>	<u>Cuartetes</u>
33,5	50,1	18,1	13,8
36,9	54,3	26,2	21,2
51,5	67,7	37,8	32,9
61,6	133,7	38,4	
	135,0	41,6	
		41,9	
		65,0	



Line #	PPM
2	136.186
3	132.496
6	63.904
6	61.839
7	54.269
8	50.599
9	49.065
10	44.001
11	41.630
12	36.052
13	37.030
14	37.007
15	33.435
16	32.040
18	30.629
19	21.328
21	18.214
22	13.708
23	0.001

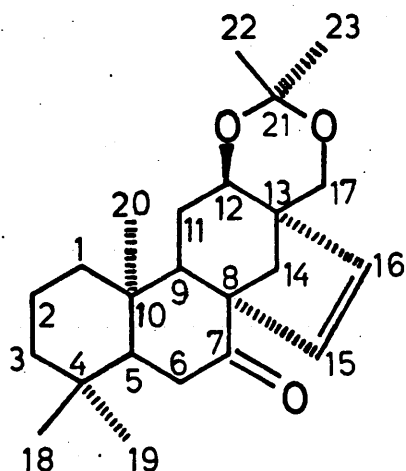
PPM

2.00  
0.00  
4.00

500  
200  
100

150  
100  
50  
0

100  
50  
0



(X)

T A B L A 37 $^{13}\text{C}$  RMN del compuesto (X)

<u>Singletes*</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Tripletes</u>	<u>Cuartetes**</u>
33,4	50,5	18,2	13,8
37,0	54,3	26,7	21,2
49,0	67,0	37,9	32,9
61,9	132,5	38,0	
	135,2	41,7	
		44,0	
		66,7	

\* El nuevo carbono tetrasustituído que hemos introducido en la molécula (C-21) aparece a 98,8.

\*\* Los dos metilos del derivado acetono aparecen a (C-23) 18,9 (axial) y 29,9 ppm respectivamente.

Desgraciadamente las condiciones experimentales - en que se obtuvo el espectro no nos permitió obtener el desplazamiento químico del átomo de carbono carbonílico (C-7), aunque también es cierto como dice Djerassi (166) que "aunque este dato del desplazamiento químico del carbono carbonílico contiene alguna información estructural (al producirse pequeñas oscilaciones en su valor de un compuesto a otro) hay que tener también presente que estos desplazamientos - son bastante susceptibles a cambios en la concentración y - en el disolvente".

La primera tarea consiste en asignar cada uno de los datos contenidos en la Tabla 36 a los distintos átomos de carbono de (IX). Para ello, como decimos, tenemos presente algunas generalidades (166) ya conocidas, fundamentalmente las siguientes:

- a) Los efectos de introducir un grupo -CO- quedan, generalmente, limitados a los carbonos alfa, beta, gamma y, en bastante menor cuantía, delta.
- b) Los carbonos metilénicos en posición beta al oxígeno

no carbonílico suelen quedar desplazados a campo - mas bajo en una cuantía de  $\sim 15$  ppm (Weigert y Roberts (44) dan un entorno de  $+11,0$  a  $+18,0$  ppm). En el caso concreto de esteroides se dan valores medios de  $+16$  ppm para cuando el carbono beta es metilénico o tetrasustituído y  $12$  ppm para metinos.

- c) Para los carbonos en posición gamma las variaciones observadas son mas diversas tanto en magnitud (desde  $+6,3$  a  $-9,5$ ) como dirección, aunque también es - verdad que la mitad, de los aproximadamente treinta ceto-esteroides estudiados, quedan en un entorno de  $\pm 2$  ppm.

Por otra parte también ha sido posible relacionar algunas de las características estructurales con el signo y magnitud del desplazamiento obtenido, así p. ej. cuando el carbono gamma está eclipsado con el grupo  $-CO-$  (como sería p. ej. el carbono C-14 de (IX)) el desplazamiento a campo - alto es mas pronunciado.

Por contra, cuando el átomo gamma está situado en



la unión de anillos y trans (aproximadamente) con el grupo -CO- (p. ej. C-9 en (IX) o C-10 en 2-colestanona) se producen resultados diversos y hasta opuestos. Concretamente, en el caso de esteroides C-10 queda desplazado a campo mas bajo (+4,2 ppm) y C-9 a campo mas alto (-4,8 ppm).

Estas ideas generales resultan quizás suficientes para intentar asignar las señales de la Tabla 36 por comparación con los datos recogidos para el tobarrol (Tabla 10). A fin de que la comparación entre el posible espectro calculado y el real sea lo mas aceptada posible debemos tener presente la posible influencia del -CO- sobre los carbonos olefínicos.

Varias cetonas policíclicas  $\beta,\gamma$ -insaturadas han sido recientemente estudiadas (167) por Stothers y colaboradores que han encontrado evidencia relativa a un cierto grado de homoconjugación entre el grupo -CO- y el enlace olefínico. Como nuestra cetona (IX) pertenece, al menos formalmente, a este grupo conviene tener presente este posible

efecto que para el carbono en posición olefínica gamma oscilla entre (-0,4 y -8,7) y para el carbono olefínico delta entre +1,7 y +7,5 (con algún caso en que este es negativo) - siendo mayor el efecto cuanto mayor es el efecto homoconjugativo. Nosotros en principio, ya que cabe esperar un cierto grado de homoconjugación podemos tomar valores de -5,0 (para C-15) y +4,0 (para C-16).

Así pues, teniendo en cuenta todas las precisiones anteriores podemos adoptar los siguientes valores:

Efecto beta: +15,0 ppm para metilenos y carbonos tetrasustituídos.

Efecto gamma (sobre carbonos  $sp^3$ ):

-4,8 (trans y en unión de anillos),

-8,0 (eclipsado con -CO-).

Efecto gamma (sobre carbonos  $sp^2$ ):

-5,0 ppm.

Efecto delta (sobre carbonos  $sp^2$ ):

+4,0 ppm.

Con estos datos y los de la Tabla 10 podemos ela-

borar una tabla de predicciones para el compuesto (IX) (Tabla 38).

Comparando estos datos con los de la Tabla 36 vemos que en la inmensa mayoría de los casos la asignación correcta queda bastante clara excepto en aquellas situaciones que comentaremos a continuación.

Uno de estos casos se presenta con los desplazamientos químicos de los dos carbonos olefínicos. Nosotros - hemos utilizado dos factores de  $-5,0$  ppm (para el átomo  $\gamma$ ) y  $+4,0$  (para el  $\delta$ ) que implica un grado considerable de homoconjugación, pero no máximo. Si nos atenemos al valor observado para el desplazamiento químico de C-6 ( $37,8$  ppm) que implican un efecto beta de  $+17,8$  (con relación a tobarrol (II)) el grado de homoconjugación que presenta (IX) no es muy elevado\* por lo que cabría reducir estos factores.

---

\* De acuerdo con la Ref. 167 la interacción homoconjugativa del enlace carbonílico y olefínico debe reducir el --

T A B L A 38

Desplazamientos químicos (calculados) para el compuesto (IX)

<u>Singletes</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Tripletas</u>	<u>Cuartetas</u>
C-4     33,1	C-9     44,5	C-2     18,4	C-14    41,2
C-10    36,9	C-5     51,0	C-11    26,4	C-19    41,9
C-13    50,8	C-12    68,9	C-6     35,0	C-18    33,5
C-8     63,3	C-15    134,3	C-1     38,8	
	C-16    135,4	C-14    41,2	
		C-3     41,9	
		C-17    65,5	

Así pues, lo mas probable es que C-15 del tobarrol ( $\delta$  139,3) haya subido en el campo hasta  $\delta$  135,0 ( $\Delta\delta$  -4,3) y C-16 del tobarrol ( $\delta$  131,4) haya descendido en el campo a 133,7 ppm ( $\Delta\delta$  +2,3) ya que el caso contrario implicaría efectos mayores que los promedios utilizados, que no están de acuerdo - (pues implican una gran homoconjugación) con el acusado valor obtenido para el efecto beta sobre C-6. Así pues, como decimos, la asignación mas probable es: C-15  $\longrightarrow$  135,0 y C-16  $\longrightarrow$  133,7 ppm.

El otro caso en que existe ambigüedad lo tenemos con los dobles de C-9 y C-5 para los que hemos calculado valores de 44,5 y 51,0 respectivamente y que aparecen a -- 50,1 y 54,3. Como los desplazamientos químicos de estos carbonos en tobarrol (II) son 49,3 y 55,8, respectivamente para C-9 y C-5, la interpretación mas obvia es que el efecto gamma del carbonilo sobre C-7 en el compuesto (IX) es poco

---

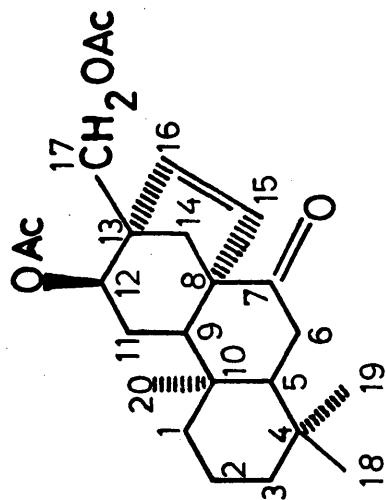
efecto inductivo del primero y por tanto la magnitud de su efecto beta.

acusado (+0,8 y -1,5 ppm respectivamente) en el caso de estos dos átomos de carbono.

Nosotros habíamos supuesto, basándonos en la literatura para esteroides (166) un efecto de -4,8, si bien -- nuestro resultado no es sorprendente pues como ya hemos dicho este efecto se caracteriza por su variedad no solo en magnitud sino en signo y en el mismo campo de los ceto-esteroides hay resultados muy diversos y de difícil racionalización, podemos pues aceptar los valores de 50,1 y 54,3 para C-9 y C-5 respectivamente. Este resultado queda confirmado mas adelante cuando nos refiramos al espectro del derivado acetónico (X).

Las asignaciones definitivas del compuesto (IX) -- son las reseñadas en la Tabla 39.

Ahora estamos en condiciones de determinar los -- efectos reales que ha tenido la introducción de un grupo -- -CO- en la molécula de tobarrol (II). Quedan resumidos en -- la Tabla 40.



(IX)

T A B L A 39

Desplazamientos químicos del compuesto (IX)

<u>Singletes</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Tripletos</u>	<u>Cuartetes</u>
C-4 33,5	C-9 50,1	C-2 18,1	C-20 13,8
C-10 36,9	C-5 54,3	C-11 26,2	C-19 21,2
C-13 51,5	C-12 67,7	C-6 37,8	C-18 32,9
C-8 61,6	C-16 133,7	C-1 38,4	
	C-15 135,0	C-14 41,6	
		C-3 41,9	
		C-17 65,0	

T A B L A 40

Efectos de la introducción de un grupo -CO- en C-7

<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>	<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>	<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>	<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>
C-4	+ 0,4	C-9	+0,8	C-2	- 0,3	C-14	-7,6
C-10	0,0	C-5	-1,5	C-11	- 0,2	C-3	0,0
C-13	+ 0,7	C-12	-1,2	C-6	+17,8	C-17	-0,5
C-8	+13,3	C-16	+2,3	C-1	- 0,4	C-18	-0,6
		C-15	-4,3				

$$\Delta\delta = \delta_c^{(IX)} - \delta_c^{(II)}$$



Como era de esperar los desplazamientos significativos ( $\lesssim 1$  ppm) quedan confinados al anillo B y los carbonos C-14, C-15 y C-16, que también era previsible que fuesen afectados. Para el resto de los átomos hay ligeras oscilaciones (casi todos se han desplazado a campo mas alto) de las cuales la mas destacada es la de C-12 cuyo desplazamiento hay que atribuir a un cambio conformacional que tiende a aproximarle a la disposición axial en que teóricamente se encuentra y de la que vimos estaba considerablemente alejada por efecto del puente olefínico y como resultado de sus interacciones 1,3-diaxiales con los hidrógenos de C-14 y C-9. De la misma naturaleza conformacional, aunque de racionalización mas difícil deberá ser el resto de las modificaciones de escasa entidad que hemos reseñado en la Tabla 40.

Los efectos mas pronunciados, y que ya hemos comentado anteriormente, concuerdan en líneas generales con lo que cabría esperar. Quizás el mas destacado sea el efecto ligeramente desapantallante sobre C-9 que esperábamos fuese apantallante y en mayor cuantía (-4,8 frente a +0,8).

De todos modos el modelo empleado (7-ceto-colestanona) presenta notables diferencias con nuestra molécula y este valor observado (+0,8 ppm) se puede considerar característico.

De las observaciones efectuadas con datos recogidos en la Ref. 166 relativa a cetoesteroides, así como -- otros datos referentes a derivados cetónicos de trans-decalinas (168) hemos encontrado una dependencia del signo observado para el efecto gamma no solo con la geometría relativa del grupo -CO- y el átomo afectado (la ya señalada distinción, recogida de la bibliografía, entre los efectos gamma para átomos eclipsados con el grupo -CO- y que siempre son a campo mas alto y los efectos gamma de átomo en disposición aproximadamente trans con relación al -CO- y que se caracteriza por la diversidad de cuantía y signo que muestran) sino también de la naturaleza (cuaternaria, terciaria, etc.) de los átomos que experimentan el efecto y que lo -- transmiten.

A este respecto nosotros encontramos que tanto si el átomo que experimenta el efecto o el átomo que lo transmite es cuaternario, el efecto es positivo. Cuando se transmite a través de átomo cuaternario el efecto es pequeño y - positivo (p. ej. el efecto sobre C-5 en 2-oxo-10-metildecalina o C-5 de 1-androstanona) y continuaría siendo positivo, aunque de mayor cuantía, cuando el átomo que experimenta el efecto es cuaternario (por ejemplo C-10 en 2-oxo-10-metildecalina o C-10 en 4-oxo-10-metil-decalina o C-10 en 2-ceto-androstano).

Por el contrario el efecto gamma es negativo cuando se transmite y recibe en átomos que portan hidrógenos - (p. ej. C-5 en 3-oxo-10-metil-decalina, C-9 en 7-ceto-androstanos, etc.). Estas generalizaciones parecen ser válidas para decalinas o productos naturales formados por anillos de seis miembros condensados, tales como los anillos A/B de esteroides o terpenos.

En este contexto encajan ciertamente los resulta-

dos obtenidos por nosotros para el efecto del -CO- sobre - C-7 en los carbonos C-5 (efecto negativo) y C-9 (efecto positivo).

También hemos de tener en cuenta que dado que el desplazamiento sufrido por C-12 a campo mas alto implicaba un desplazamiento hacia la configuración axial teórica de su grupo acetoxilo, este debe haber incrementado su efecto apantallante sobre C-9 por lo que el valor observado para - C-9 (+0,8) como resultado del efecto gamma del -CO- en C-7, hay que añadirle un cierto incremento que puede haber sido cancelado por el efecto contrario ejercido por el acetoxilo de C-12 al variar ligeramente su conformación.

#### EFFECTOS OBSERVADOS A CONSECUENCIA DE LA FORMACION DEL DERIVADO ACETONIDO.

El problema de establecer las asignaciones para - los desplazamientos químicos del derivado acetónido (X) es sumamente simple dadas las escasas variaciones que se obser

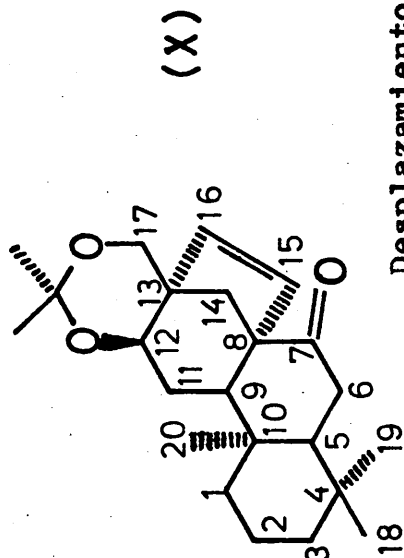
van como resultado de sustituir los dos grupos acetilo por el grupo de isopropilideno. Además estas modificaciones están estrictamente limitadas a algunos de los carbonos del sistema de anillos C/D. La simple comparación de los datos de la Tabla 37 con los reseñados en la Tabla 39, nos permite la asignación del espectro de (X).

Esto lo vemos reflejado en la Tabla 41.

Y los efectos que ha provocado el citado cambio - los obtenemos al sustraer las  $\delta_c$  del compuesto (IX) de las  $\delta_c$  del compuesto (X). El resultado lo indicamos en la Tabla 42.

Como tanto C-9 como C-14 reflejan un ligero desplazamiento a campo mas bajo hay que admitir que la formación del isopropiliden derivado ha acentuado la deformación del anillo C en el sentido de alejar el sustituyente axial de los hidrógenos axiales sobre ambos átomos.

En nuestros comentarios sobre el efecto del aceto



T A B L A 41

Desplazamientos químicos del compuesto (X)

<u>Singletes</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Tripletos</u>	<u>Cuartetes</u>
C-4 33,4	C-9 50,5	C-2 18,2	C-20 13,8
C-10 37,0	C-5 54,3	C-11 26,7	C-19 21,2
C-13 49,0	C-12 67,0	C-6 37,9	C-18 32,9
C-8 61,9	C-16 132,5	C-1 38,0	
	C-15 135,2	C-3 41,7	
		C-14 44,0	
		C-17 66,7	

T A B L A 42

Efectos de la introducción de un grupo isopropilideno

<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>	<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>	<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>	<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>
C-4	-0,1	C-9	+0,4	C-2	+0,1	C-3	0,1
C-10	+0,1	C-5	0,0	C-11	+0,5	C-14	+2,1
C-13	-2,5	C-12	-0,7	C-6	+0,1	C-17	+1,7
C-8	+0,3	C-16	-1,2	C-1	-0,4	C-18	0,0
		C-15	+0,2				

$$\Delta\delta = \delta_c (X) - \delta_c (IX)$$

xilo de C-12 sobre C-15, ya indicamos, que la desviación de este grupo respecto a una configuración axial ideal se reflejaba en un efecto delta (sobre C-15) de mayor cuantía - (+3,3) que el que ejercía el acetoxilo axial de C-7 sobre C-16 (+1,7). Aquí encontramos que la formación del acetónido ha incrementado aún mas el valor del efecto (+3,5) confirmando una mayor deformación del anillo, y nuestra hipótesis de que los efectos delta sobre carbonos  $sp^2$  son muy sensibles a factores conformacionales.

El resto de los efectos observados se limita a C-13, C-12, C-11 y C-17 y su principal valor reside en su utilización como factores de corrección en trabajos posteriores con derivados acetónidos de esta serie 12,17-hidroxi-beyerenos.

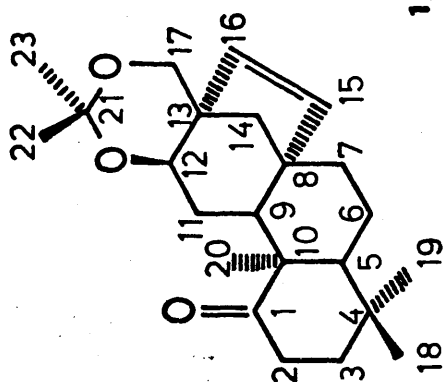
Como variación superior al error experimental sólo nos queda el desplazamiento de -0,4 observado para C-1 que es de difícil racionalización.



**1-CETO-12,17-ISOPROPILIDENDIOXI-BEYER-15-ENO (XI).**

Este derivado cetónico del 1,12,17-trihidroxi-beyer-15-eno fue preparado en la forma que se describe en la parte experimental siendo su espectro (reseñado en la Tabla 43) utilizable para contrastar observaciones anteriores así como una posible fuente de información acerca de efectos no reseñados o reseñados por primera vez por nosotros mismos - basándonos en casos anteriores.

Para calcular, como venimos haciendo, un espectro teórico del compuesto (XI) nosotros podemos tomar dos vías; cabe utilizar como espectro base el del tobarrol (II) (12, 17-diacetoxi-beyer-15-eno) en el que podemos introducir los efectos esperados por la introducción del grupo isopropilideno según la Tabla 42 y posteriormente los efectos atribuibles a un grupo -ceto- sobre C-1, tomando como modelo los efectos descritos (168) para trans-1-ceto-10-metil-decalinas.



T A B L A 43

 $^{13}\text{C}$  RMN del compuesto (XI)

<u>Singletes*</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Tripletas</u>	<u>Cuartetas**</u>
33,1	42,6	20,5 41,5	14,2
41,5	56,5	27,8 51,4	23,3
48,7	68,0	35,9 67,6	32,0
51,1	131,6	36,7	
	139,4		

\* El carbono tetrasustituido correspondiente al grupo isopropilideno aparece a 98,9 ppm.

\*\* Los dos metilos del grupo isopropilideno aparecen a 18,8 (C-23, axial) y 30,0 ppm análogamente a como sucedía en el compuesto (X).

Otra posibilidad consiste en tomar (X) como compuesto fundamental, sustraer de ahí los efectos asignados al -CO- sobre C-7 y después añadir, como en el caso anterior los efectos que cabe esperar de la introducción de un -CO- sobre C-1.

Ambos métodos, como cabría esperar, dan resultados similares que ciertamente permiten realizar las asignaciones de cada una de las señales del compuesto (XI); por simplicidad sólo recogemos los datos elaborados siguiendo el segundo procedimiento de los dos posibles. (Tablas 44 y 45).

Por comparación con los datos experimentales (Tabla 43) es fácil decidir la señal asignable a cada átomo de carbono del compuesto (XI) (Tabla 46),

La concordancia es francamente buena y las ligeras discrepancias encontradas son ciertamente debidas al modelo de trans-1-ceto-10-metil-decalina utilizado. Con el -

T A B L A 44

Resultado de deducir los efectos de un grupo ceto en C-7 (Tabla 40) del espectro de (X) (Tabla 41).

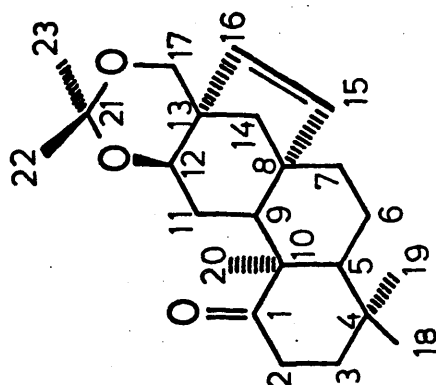
<u>Singletes</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Triplettes</u>	<u>Cuartetes</u>
C-4 33,0	C-9 49,7	C-2 18,5 C-1 38,4	C-20 14,2
C-10 37,0	C-5 55,8	C-6 20,1 C-3 41,7	C-19 21,8
C-13 48,3	C-12 68,2	C-11 26,9 C-14 51,6	C-18 33,5
C-8 48,6	C-16 130,2	C-7* 36,4 C-17 67,2	
	C-15 139,5		

\* Hemos tomado el valor correspondiente a tobarrol (II).

T A B L A 45

Espectro calculado para el compuesto (XI).

<u>Singletes</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Triplettes</u>	<u>Cuartetes</u>
C-4 31,4	C-9 40,1	C-6 18,8 C-3 40,7	C-20 14,2
C-8 47,9	C-5 56,1	C-11 26,9 C-14 51,6	C-19 21,8
C-13 48,3	C-12 68,2	C-2 33,8 C-17 67,2	C-18 33,5
C-10 51,4	C-16 130,2	C-7 36,4	
	C-15 139,5		



T A B L A 46

Desplazamientos químicos del compuesto (XI)

<u>Singletes</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Tripletes</u>	<u>Cuartetes</u>
C-4 33,1	C-9 42,6	C-6 20,5	C-20 14,2
C-8 48,7	C-5 56,5	C-11 27,8	C-19 23,3
C-13 48,7	C-12 68,0	C-2 35,9	C-18 32,0
C-10 51,1	C-16 131,6	C-7 36,7	
	C-15 139,4	C-3 41,5	
		C-14 51,4	
		C-17 67,6	

fin de profundizar un poco sobre el origen de estas discrepancias, teniendo en cuenta las variaciones estructurales - existentes entre el modelo y el compuesto (XI), vamos a comparar el efecto observado por nosotros como resultado de la introducción de un grupo -CO- sobre C-1 y los valores publicados (168) para la correspondiente decalina. Para calcular el efecto observado en nuestro caso sustraemos de los valores consignados para (XI) (Tabla 46), los correspondientes a tobarrol\* (II) (Tabla 47).

Veamos pues cual es el resultado comparativo (Tabla 48).

En líneas generales existe un buen acuerdo cualitativo entre el modelo y el compuesto estudiado por nosotros. Los efectos beta (sobre C-2 y C-10) resultan concordantes entre sí y con los reseñados mas generalmente en la literatura química. En cuanto a efectos gamma hemos de distinguir entre los efectos gamma con relación a átomos eclipsados con el -CO- (C-9 en este caso) que efectivamente re-

T A B L A 47

Efectos\* de la introducción de un grupo -CO- en O-1

<u>Singletes</u>		<u>Dobletes</u>		<u>Triplettes</u>		<u>Cuartetes</u>	
<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>	<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>	<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>	<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>
C-4	0,0	C-9	-6,7	C-6	+ 0,5	C-20	0,0
C-8	+ 0,4	C-5	+0,7	C-11	+ 1,4	C-19	+1,5
C-13	- 2,1	C-12	-0,9	C-2	+17,5	C-18	-1,5
C-10	+14,2	C-16	+0,2	C-7	+ 0,3		
		C-15	+0,1	C-3	- 0,4		
				C-14	+ 2,2		
				C-17	+ 2,1		

\*  $\Delta\delta = \delta_c(\text{XI}) - \delta_c(\text{II})$ . Los efectos que tienen lugar en átomos pertenecientes a los anillos C/D son asignables - (ver Tabla 42) al efecto de introducir un grupo isopropilideno.

T A B L A 48

	<u><math>\Delta\delta</math></u>	<u><math>\Delta\delta'</math></u>		<u><math>\Delta\delta</math></u>	<u><math>\Delta\delta'</math></u>
C - 2	+15,3	+17,5	C - 6	- 1,3	+ 0,5
C - 3	- 1,0	- 0,4	C - 7	-	+ 0,3
C - 4	- 1,6	0,0	C - 8	- 0,7	+ 0,4
C - 5	+ 0,3	+ 0,7	C - 9	- 9,6	- 6,7
			C - 10	+14,4	+14,2

$\Delta\delta$  Efectos (168) del -CO- en C-1 en trans-2-ceto-10-metildecalina.

$\Delta\delta'$  Efectos deducidos en nuestro compuesto para el grupo ceto en C-1  
(ver Tabla 47).



sulta desplazado a campo mas alto y los otros efectos con - relación a átomos que se encuentran en disposición trans -- con relación al -CO- (C-5 y C-3).

En el primero de estos dos casos (C-5) el efecto se transmite a través de átomo cuaternario y resulta positivo (de acuerdo con las observaciones que hemos hecho en esta Tesis) mientras que el segundo (C-3) resulta negativo al actuar y transmitirse a través de átomos portadores de hidrógeno. Por tanto parece ser que esta observación es también aplicable a este compuesto.

Los efectos delta, que son pequeños, nosotros no los hemos tenido en cuenta ni comentado. Se dan aquí algunas variaciones, con relación al modelo de decalina, que - quizás resulte instructivo tener presente.

El efecto delta sobre C-4 resulta nulo en el caso de (XI) y considerable (-1,6) en el caso de la decalina. Parece evidente que la diferencia se debe al carácter tetra-

sustituído de C-4 en (XI) y efectivamente ocurre lo mismo - para C-10 en el caso de 7-ceto-12,17-isopropiliden-beyer-15-eno (X) (Tabla 40) que no modifica en absoluto la posición de C-10 con relación a tobarrol (II).

Los otros dos efectos delta (sobre C-6 y C-8) también acusan un cambio de signo que es necesario atribuir al distinto grado de sustitución de (XI) y el modelo; lo mismo ocurre con el efecto gamma sobre C-9 aunque aquí el signo es idéntico, la menor cuantía que refleja (XI) debe ser -- atribuible al carácter trisustituído de éste, frente al carácter metilénico en el modelo.

Por último debemos señalar que tanto en (XI) como en el modelo el metilo C-20 (en posición gamma axial con respecto al -CO-) no sufre variación alguna.

7,12-DICETO-BEYER-15-ENO.

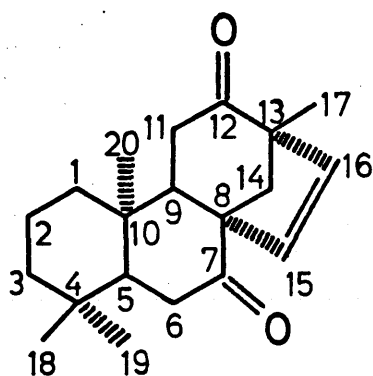
Nos disponemos ahora a analizar el espectro de un

tercer derivado cetónico que nos fue posible preparar (ver parte experimental) en el curso de algunas modificaciones - estructurales efectuadas con el 7,12,17-triacetoxi-beyer-15-eno. Nos referimos al 7,12-diceto-beyer-15-eno (XII) cuyo espectro de  $^{13}\text{C}$  lo recogemos en la Tabla 49).

Para calcular el espectro que correspondería a - (XII) vamos a suponer que, por razones de simetría, los -- efectos debidos al -CO- de C-12 son análogos a los ocasionados por el -CO- de C-7, y que ya hemos reseñado préviamente. También admitimos en principio que para aquellos átomos en que hay superposición de efectos éstos son aditivos.

Tomamos como espectro base, en este caso el del - estacheno, para llegar en dos fases al espectro de (XII) - (Tabla 50).

Los resultados del cálculo de esta primera fase, que correspondería al compuesto, no conocido, 7-ceto-beyer-15-eno, los recogemos en la Tabla 51, junto con los facto-



(XII)

T A B L A 49 $^{13}\text{C}$  RMN del compuesto (XII)

<u>Singletes</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Tripletes</u>	<u>Cuartetes</u>
33,6	55,1	18,0	13,5
37,5	55,9	35,7	16,7
57,4	135,3	37,7	21,1
62,5	138,0	37,8	32,8
		41,5	
		50,8	

T A B L A 50

Singletes	$\Delta\delta$	$\delta_c$	Dobletes	$\Delta\delta$	$\delta_c$
C-4	33,4	+ 0,4	33,8	C-9	53,0
C-10	37,3	+ 0,0	37,3	C-5	56,1
C-13	43,4	+ 0,7	44,1	C-16	134,9
C-8	49,0	+13,3	62,3	C-15	136,3
					137,2
					132,0

Triplettes	$\Delta\delta$	$\delta_c$	Cuartetes	$\Delta\delta$	$\delta_c$
C-2	18,7	- 0,3	18,4	C-20	13,9
C-6	20,4	+17,8	38,2	C-19	21,9
C-11	20,6	- 0,2	20,4	C-17	24,9
C-12	33,6			C-18	33,6
C-7	37,6				33,0
C-1	39,1	- 0,4	38,7		
C-3	42,1	+ 0,0	42,1		
C-14	61,2	- 7,6	53,6		

$\Delta\delta$  Desplazamientos atribuíbles a un -CO- en C-7

$\delta_c$  Valores teóricos para 7-ceto-beyer-15-eno

T A B L A 51

Singletes	$\Delta\delta$	$\delta_c$	Dobletes	$\Delta\delta$	$\delta_c$
C-4	33,8	33,8	C-9	-1,5	52,3
C-10	37,3	37,3	C-5	0,0	54,6
C-13	44,1	57,4	C-15	+2,3	134,3
C-8	62,3	62,3	C-16	-4,3	132,9

Triplettes	$\Delta\delta$	$\delta_c$	Cuartetes	$\Delta\delta$	$\delta_c$
C-2	18,4	18,4	C-20	+0,0	14,6
C-11	20,4	38,2	C-19	+0,0	21,3
C-6	38,2	38,2	C-17	-7,6**	16,8
C-1	38,7	38,7	C-18	+0,0	33,0
C-3	42,1	42,1			
C-14	53,6	54,6			

\* No existe una analogía correcta, para el caso del -CO- en C-7 o C-1, con esta situación de C-14 (con relación a C-12); el efecto debe ser positivo y superior al de casos anteriores (+0,8 ó +0,5).

\*\* Hemos tomado el efecto que ejerce el -CO- de C-7 sobre C-14, aunque aquí como se trata de un grupo -CH<sub>3</sub> el efecto debe ser mayor.

res que cabe esperar de un grupo  $\text{-CO-}$  sobre C-12, seleccionado por analogía con los encontrados para  $\text{-CO-}$  de C-7, aunque teniendo en cuenta cualquier pertinente consideración - de las que hemos hecho en casos anteriores (Tabla 51).

Si en vez de tomar los efectos de  $\text{-CO-}$  sobre C-12 como análogos a los descritos por nosotros para el  $\text{-CO-}$  de C-7 en el compuesto (X) y, teniendo en cuenta la distinta conformación que adopta cada uno de estos carbonilos tomamos como modelo (167) el 2-ceto- $\Delta^6$ -(3.2.1)-biciclo-octano, los resultados en lo que se refiere a los carbonos propios del sistema bicíclico serían los siguientes (Tabla 52).

Comparando pues los datos de la Tabla 48 referentes al espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , con los consignados en las Tablas 51 y 52 y que corresponden al espectro calculado para el compuesto (XII) según los dos modelos utilizados podemos obtener unas asignaciones que, si bien no carecen por completo de ambigüedad, como había sido la norma general en ocasiones anteriores, si creemos responden al mejor crite-

T A B L A 52

Efectos del grupo -CO- en C-12, de acuerdo con el modelo 2-ceto-(3.2.1)-  
-biciclo octano (167)

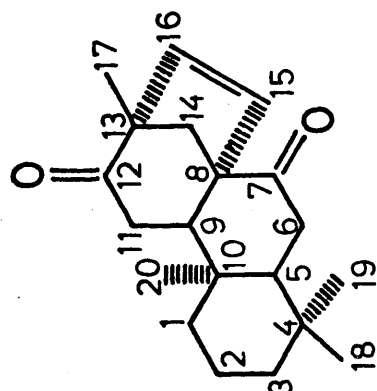
	<u><math>\Delta\delta</math></u>	<u><math>\delta_c</math></u>		<u><math>\Delta\delta</math></u>	<u><math>\delta_c</math></u>
C-8	62,3	- 0,8	61,5	C-14	53,6
					-3,0
					50,6
C-9	53,8	0,0	53,8	C-15	132,0
					+5,7
					137,7
C-11	20,4	+15,8	36,2	C-16	137,2
					-0,4
					136,8
C-13	44,1	+16,4	60,5		



rio según tendremos ocasión de comentar seguidamente. El resultado definitivo queda pues recogido en la Tabla 53.

Parece apropiado en primer lugar hacer algunas - consideraciones sobre los resultados obtenidos con este compuesto que se presentan por un lado como los mas laboriosos quizás y, al mismo tiempo, los que mantengan una mayor indeterminación, de ahí que tratemos de justificar nuestras opciones.

Respecto a los singletes el resultado obtenido - con nuestro primer modelo (Tabla 51), que se basa en el supuesto de que los efectos esperados de un -CO- sobre C-12 - pueden ser análogos a los reseñados para el -CO- en C-7, resultan mas aceptables, y de hecho bastante precisos, que - los obtenidos con el segundo modelo basado en la comparación entre  $\Delta^6$ -(3.2.1)-biciclo-octano y 2-ceto- $\Delta^6$ -(3.2.1)-biciclo-octano. Ello se debe fundamentalmente a que en este segundo modelo los carbonos en cuestión (C-8 y C-13) no están tetrasustituídos como lo están en (XII).



T A B L A 53

Desplazamientos químicos del compuesto (XII)

<u>Singletes</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Tripletos</u>	<u>Cuartetes</u>
C - 4    33,6	C - 5    55,1	C - 2    18,4	C - 20   13,5
O - 10   37,5	C - 9    55,9	C - 11   35,7	C - 17   16,7
C - 13   57,4	C - 16   135,3	C - 1    37,7	C - 19   21,1
C - 8    62,5	C - 15   138,0	C - 6    37,8	C - 18   32,8
		C - 3    41,5	
		C - 14   50,8	

De los dobletes, C-5 queda bien representado en el primer modelo, mientras que para C-9 se obtiene un valor - mas aceptable con el segundo modelo. De todas maneras las - causas de la variación en este caso están claras, siendo - dos en realidad. Ya dijimos, al comentar el factor de influencia del -CO- en C-7 sobre C-9 (+0,8), que su cuantía - absoluta debería ser mayor que la reseñada, por cuanto que, habiendo detectado un movimiento conformacional del acetoxilo en C-12 (al tratar del espectro del 7-ceto-12,17-diacetoxi-beyer-15-eno) que implicaba un efecto apantallante de - C-9, el efecto desapantallante global debería ser mayor de +0,8 para compensar por el otro efecto contrario. Esto unido a que el modelo segundo indica, que un -CO- en C-12 no - ejerce influencia alguna sobre C-9 (mientras que en nuestro cálculo del primer modelo habíamos considerado un efecto - apantallante de -1,5, basándonos en el efecto ejercido por el -CO- de C-7 en C-5) nos conduce a la conclusión de que - el valor asignado a C-9 (55,9) es correcto con bastante probabilidad.

Los dobletes olefínicos ofrecen una buena concor-

dancia para C-15 en el segundo modelo, y una concordancia - aceptable para C-16. Las variaciones con el primer modelo - son un reflejo, en nuestra opinión, de la gran dependencia de estos efectos con factores conformacionales (basta para ello ver la gran variedad de efectos descrita en Ref. 167) y que ha llevado a racionalizar estos efectos como una medida de la homoconjugación entre -CO- y olefina, aunque cuantitativamente, no hay concordancia con otras posibles medidas de este efecto. La variación de efectos ejercidos sobre los carbonos olefínicos por los -CO- de C-7 y C-12 son ciertamente un reflejo del distinto ángulo que, según modelos, forman los planos formados por C-6, C-7 y C-8 por un lado y C-11, C-12 y C-13 por otro, con el plano del puente olefínico C-8, C-15, C-16 y C-13. De todos modos la justificación cuantitativa de estas variaciones es difícil.

En cuanto a los triplete, y refiriéndonos fundamentalmente a los átomos implicados en el sistema (3.2.1)--biciclo-octano vamos que la concordancia para C-11 y C-14 es mejor en el segundo modelo que en el primero. Ello se de

be, sin duda alguna a que este segundo modelo presenta una conformación, mas adecuada para comparar con el grupo 12-ceto de 7,12-dicetobeyereno, que presenta la analogía con la posición C-7. El efecto es mas espectacular en el caso de C-14. Nosotros habíamos supuesto, por carecer de otra analogía que el efecto del -CO- de C-12 sobre C-14 debería ser positivo por transmitirse a través de carbono cuaternario y que su cuantía debería ser superior a los detectados anteriormente (+0,8 y +0,5) por tratarse de -CH<sub>2</sub>- en vez de metinos. Sin embargo sabíamos que esta regla estaba elaborada exclusivamente para anillos de seis miembros en forma de silla (y no sustancias con puente carbonado o simplemente fusionadas a anillos de cinco miembros, C/D de esteroides, donde la regla falla). La regla falla en estos casos y el modelo (3.2.1)-biciclo-octano nos da el resultado preciso.

Para poder evaluar la cuantía del efecto ejercido por el grupo -CO- en posición C-12 necesitábamos tener datos experimentales sobre el 7-ceto-beyer-15-eno, a fin de compararlos con los que acabamos de asignar al 7,12-diceto-

-beyer-15-eno. De todos modos una idea, al menos aproximada podemos obtenerla deduciendo los valores recogidos en la Tabla 50 (para 7-ceto-beyer-15-eno) de los reseñados en la Tabla 53 para el compuesto (XII).

Llegamos así a los valores de la Tabla 54.

Ya hemos comentado anteriormente algunas de las discrepancias mas significativas que se presentan entre los valores obtenidos en la Tabla 54 con los que nos daba el modelo de 2-ceto- $\Delta^6$ -(3.2.1)-biciclo-octano (167), que se explican tanto por la diferente sustitución (en lo que se refiere a los átomos C-8, C-9 y C-13) como por la influencia de otros factores que no se pudieron cuantizar en el caso - del grupo -CO- sobre C-7 (tal como la variación conformacional experimentada por el acetoxilo de C-12, al crearse un grupo -CO- en C-7).

La conclusión general es que el efecto ejercido - por grupos -CO- muestra una gran dependencia de factores -

T A B L A 54

Efectos de un grupo -CO- sobre C-12

<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>	<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>	<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>	<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>
C - 4	- 0,2	C - 9	+2,1	C - 2	0,0	C - 20	-1,1
C - 10	+ 0,2	C - 5	+0,5	C - 6	- 0,4	C - 17	-7,7
C - 13	+13,3	C - 16	-1,9	C - 11	+15,3	C - 19	-0,2
C - 8	+ 0,2	C - 15	+6,0	C - 1	- 1,0	C - 18	-0,2
				C - 3	- 0,6		
				C - 14	- 2,8		

conformacionales de difícil precisión. Las mayores variaciones cuantitativas se experimentan en relación con el sistema  $\beta,\gamma$ -insaturado siendo difícil definir los factores que controlan esta variación (que afecta diversamente a los carbonos en posición gamma y delta). Sí, hemos conseguido, por el contrario, definir lo que a nuestro juicio son factores determinantes del signo que muestra el efecto de un grupo -CO- sobre un carbono  $sp^3$  en posición gamma.



## ESQUEMA GENERAL PARA LA DETERMINACION DE ESTRUCTURAS.

En la discusión de resultados que precede hemos - pretendido poner de manifiesto las posibilidades que ofrece la espectroscopía de r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  en orden al establecimiento de estructuras de sustancias desconocidas. Vamos a intentar ahora esquematizar, en lo posible, el proceso lógico a seguir ante un caso concreto:

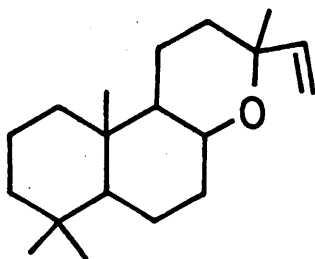
A) Determinación del tipo de esqueleto.

Esta se basa en datos que cabe deducir de la información espectroscópica que nos proporcionan los espectros con desacoplamiento completo de protones ("noise decoupled") y desacoplamiento parcial ("off-resonance"), información que en casos concretos debe completarse utilizando técnicas de desacoplamiento específico de ciertos protones.

De esta información nosotros nos limitamos a recoger los siguientes datos:

- a) Número de metilos (abreviado C),
- b) Número de carbonos olefínicos y grado de sustitución de éstos (no-sustituído o terminal, mono-, di-sustituído), (Abreviado OT, OD, y OS, respectivamente),
- c) Número de carbonos metínicos (que aparecen como dobles en el espectro de "off-resonance") (abreviado D),
- d) Número de carbonos tetrasustituídos (singletes en el espectro de "off-resonance") (abreviado S).

De acuerdo con el esquema que sigue esta información es de por sí suficiente para poder asignar el tipo de esqueleto a que pertenece una sustancia, considerando p. ej. los esqueletos mas frecuentes de sustancias diterpénicas, di-, tri-, tetra- y pentacíclicas que recogemos a continuación (Esquema A), junto con un resumen de las características a que hemos aludido anteriormente.

ESQUEMA A

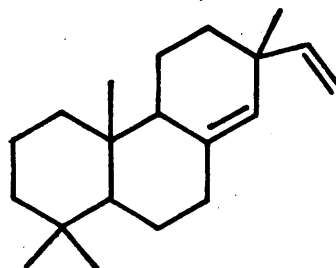
1. Derivados de óxido de  
manoiolo

4 C

1 OT, 1 OD

3 D

3 S (2 de éstos a campo  
bajo)



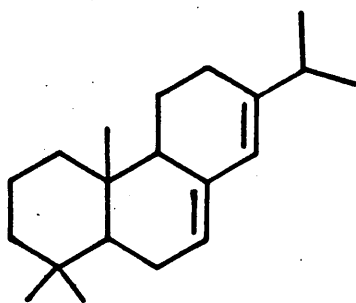
2. Derivados del pimaradieno

4 C

1 OT, 2 OD, 1 OS

2 D

3 S



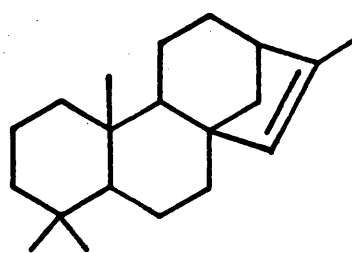
3. Derivados de abietadieno

5 C

2 OD, 2 OS

3 D

2 S



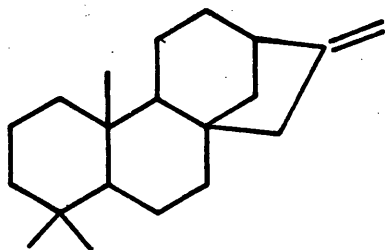
4. Derivados de 15-kaureno

4 C

1 OD, 1 OS

3 D

3 S

ESQUEMA A

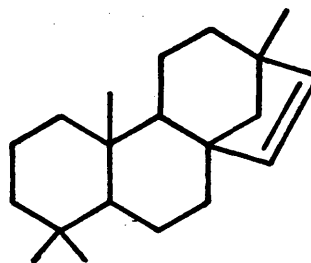
## 5. Derivados del 16-kaureno

3 C

1 OT, 1 OS

3 D

3 S



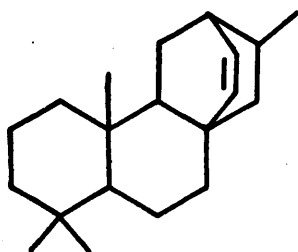
## 6. Derivados de 15-beyereno

4 C

2 OD

2 D

4 S



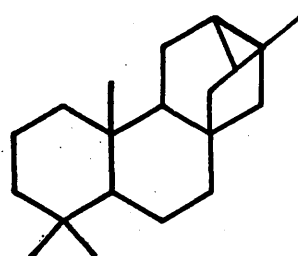
## 7. Derivados de 13-atiseno

4 C

2 OD

4 D

3 S



## 8. Derivados de traquilobano

4 C

4 D

4 S

Sin carbonos olefínicos

8) Determinación del número y posición de sustituyentes.

La primera de estas cuestiones presenta una solución relativamente fácil dada la naturaleza de los sustituyentes mas usuales, dentro de los productos naturales de este tipo, que suelen ser hidroxilo o acetoxilo y cetona o aldehído, los criterios a seguir serían los siguientes:

- a) La presencia de hidroxilos se deduce de la aparición de señales en una zona del espectro a campo mas bajo (60 - 80 ppm) del que suelen aparecer carbonos sin sustituyentes. Del mismo espectro se deduce fácilmente no solo el número, sino la naturaleza (primaria, secundaria o terciaria) de estos hidroxilos.
- b) En caso de hidroxilos acetilados se apreciaría, junto a las señales en un campo propio del sustituyente hidroxilo, otras correspondientes al grupo -CO- del acetoxilo ( ~ 170 ppm) y una tercera propia del grupo metilo unido a carbono carbonílico (y que aparecería a campo relativamente constante (20,6 a

21,5 ppm) en los casos estudiados por nosotros).

- b) La presencia de grupos carbonilo (aldehído o cetona) se detecta fácilmente por la aparición de señales a un campo extremadamente bajo (200 - 215 ppm) siendo fáciles de distinguir por su naturaleza de doblete o singlete en cada caso.

Conocido el número y naturaleza de los sustituyentes en un esqueleto dado cabe hacer una primera hipótesis - sobre la posición de estos grupos siempre que tengamos datos sobre cuales son los desplazamientos químicos de los átomos del esqueleto carbonado sin sustituyente alguno.

Aquí cabe distinguir tres supuestos:

- a) Que se conozca el espectro del esqueleto saturado.
- b) Que se conozca el espectro del correspondiente esqueleto insaturado.
- c) que se conozca solo un espectro asignado de algún derivado de este esqueleto.

Cuando el producto aislado corresponda a la serie

insaturada y estemos en el primer supuesto podemos utilizar modelos apropiados que nos permitan estimar el espectro que correspondería al esqueleto insaturado.

El segundo supuesto es el mas fácil y no requiere comentario alguno.

En el tercer supuesto utilizaríamos el modelo disponible mas apropiado para sustraer los posibles efectos de los sustituyentes y llegar así, al esqueleto insaturado que nos sirva de espectro base.

A lo largo de esta tesis hemos referido ejemplos de estos tres modos de actuación, por lo que no haremos -- aquí ningún tipo de consideración adicional. Sólomente indicar que mediante una simple comparación del espectro experimental con el espectro del esqueleto fundamental (agrupando adecuadamente cada una de las señales de acuerdo con su carácter de singlete, doblete, etc.), es posible señalar el -- carbono (o carbonos) que llevan unidos los sustituyentes.

Como hemos visto en repetidas ocasiones a lo largo de esta discusión, a continuación se calcula cual sería el espectro que cabría esperar, de acuerdo con nuestra hipótesis de trabajo, que finalmente se compara con el espectro experimental. De esta comparación suele surgir una asignación definitiva, que, teniendo ya en cuenta los datos experimentales firmes, nos permite hacer un análisis de cualesquiera factores nuevos que hayan surgido de este caso, así como hacer algunas consideraciones sobre la configuración - del sustituyente y conformación del anillo en que éste se haya.

Los resultados así obtenidos cabe confirmarlos mediante el espectro de un derivado sencillo, tal como puede serlo el derivado cetónico o aldehídico de una sustancia - hidroxílica o, por el contrario, el derivado hidroxilado de un producto originalmente carbonílico.

El resultado conjunto de ambos espectros permite, como hemos visto a lo largo de esta discusión, asignar una



estructura completa al compuesto en cuestión basándonos exclusivamente en la información espectroscópica de r.m.n. de  $^{13}\text{C}$ .

#### MODIFICACIONES EN EL ESQUELETO.

En la Parte Experimental indicamos el camino seguido hasta llegar a sustancias con el esqueleto de atiseno (XIII). Se trata éste de un nuevo tipo de sustancias naturales que han sido aisladas por primera vez en este laboratorio (169).

Los productos naturales no son muy abundantes pero nosotros disponíamos de varios métodos (ver Parte Experimental) para transformar el esqueleto de beyereno en atiseno, y fruto de esta transformación ha sido la preparación del producto (XIII) que vamos a discutir seguidamente.

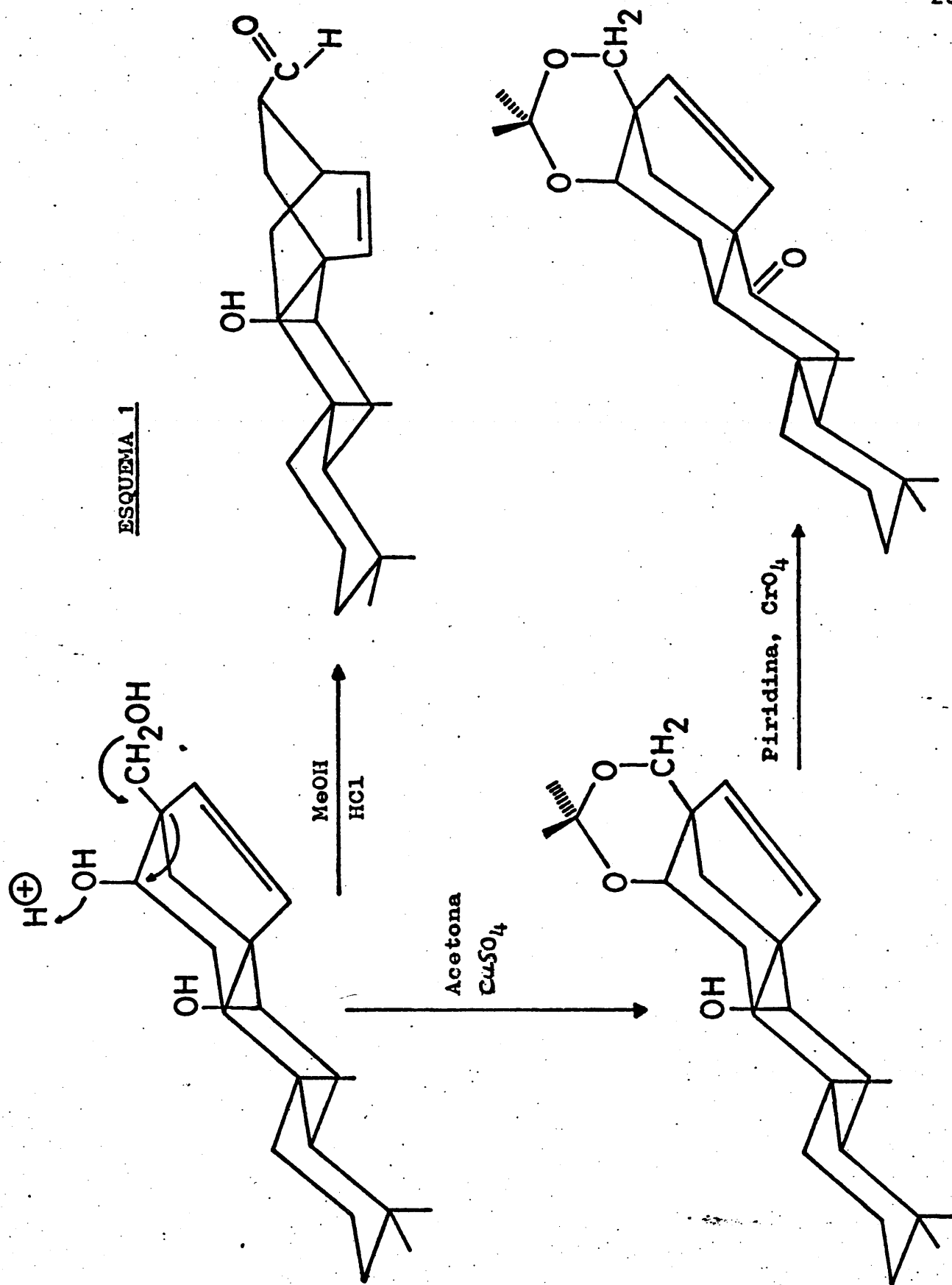
De acuerdo con el esquema que reseñamos anteriormente el estudio de compuestos naturales pertenecientes a este

nuevo esqueleto hubiese quedado enormemente facilitado en - caso de disponer, ya fuese del hidrocarburo insaturado o sa turado correspondiente.

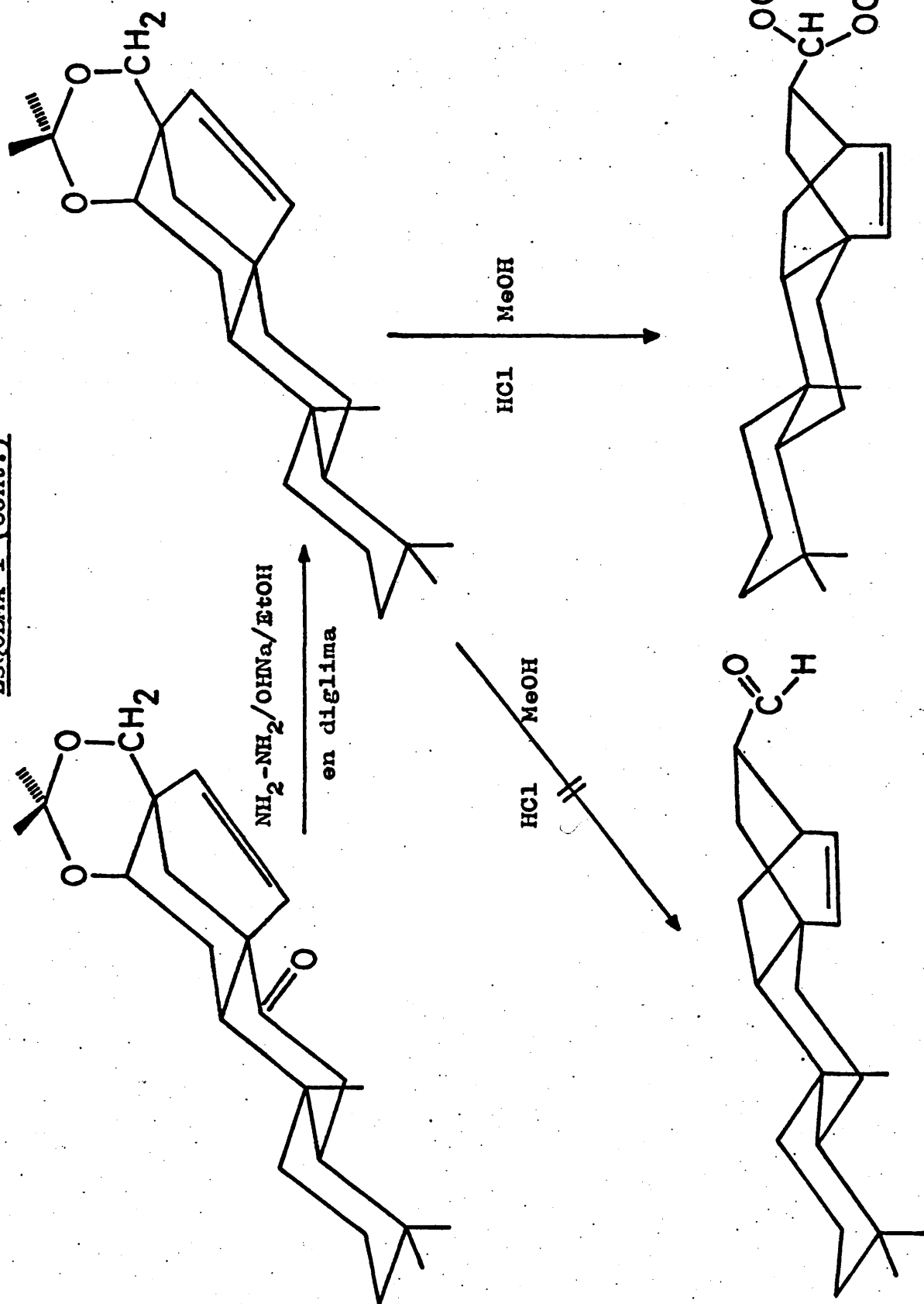
Para ello utilizando una de las posibles vías - (170) para llevar a cabo la transformación del esqueleto be yereno en atiseno y utilizando el compuesto 7,12,17-triace toxi-beyer-15-eno como producto de partida, intentamos llevar a cabo el siguiente esquema de transformación (Esquema 1).

Desgraciadamente en vez de conseguir la prepara- ción del aldehído A que nos hubiese permitido, tras una nue- va reducción de Wolff-Kishner preparar el correspondiente - hidrocarburo (atiseno o atisano) se obtuvo al metilacetal B completamente estable en medio ácido.

Frustrada pues esta posible vía hacia el hidrocar- buro fundamental decidimos utilizar un procedimiento nuevo, encontrado en este laboratorio, y que servía para transfor-

ESQUEMA 1

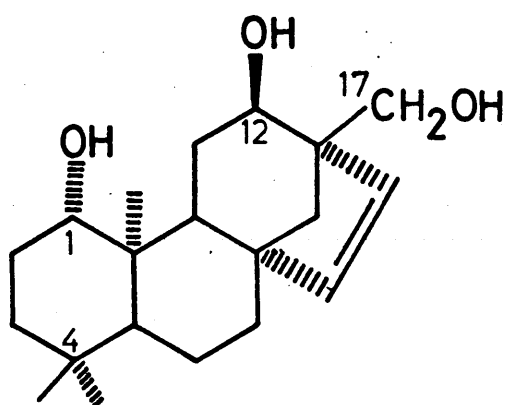
ESQUEMA 1 (Cont.)



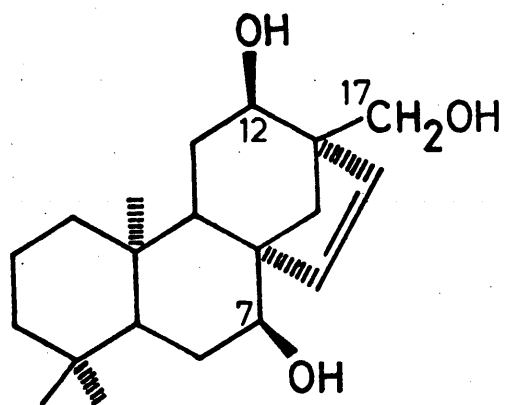
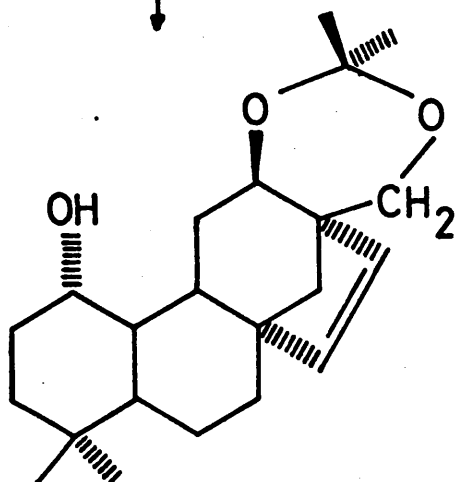
mar 12,17-etilidendioxi-derivados de 15-beyerenos en 16,17-etilidendioxi-derivados de 13-atisenos en una reacción estereoespecífica que mantiene la misma estereoquímica que se encuentra en los productos naturales. El esquema de reacción utilizado partiendo, ya sea del 1,12,17-trihidroxi-beyereno, o el 7,12,17-trihidroxi-beyereno es el siguiente - (Esquema 2).

Siguiendo este Esquema 2 y a partir del 7,12,17-trihidroxi-beyereno, hemos preparado el 7-ceto-16,17-etilidendioxi-atis-13-eno, cuyo espectro de r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  nos proponemos discutir a continuación.

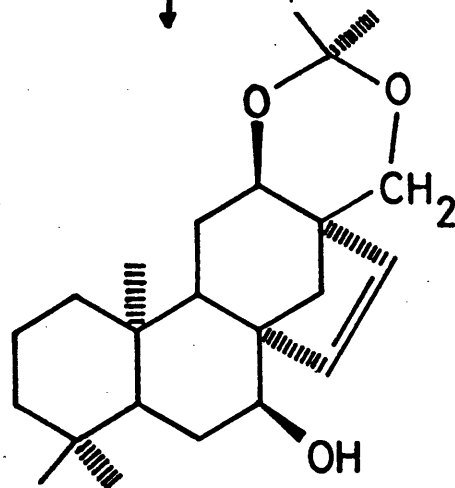
El problema que se nos plantea en este caso concreto es que, como hemos visto, no nos ha sido posible disponer del espectro del hidrocarburo fundamental (saturado o insaturado) y además no existe ningún antecedente bibliográfico de espectros de r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  de sustancias derivadas de este esqueleto, siendo este el tercer supuesto en que, - indicábamos, el problema era abordable. Por lo tanto decidi

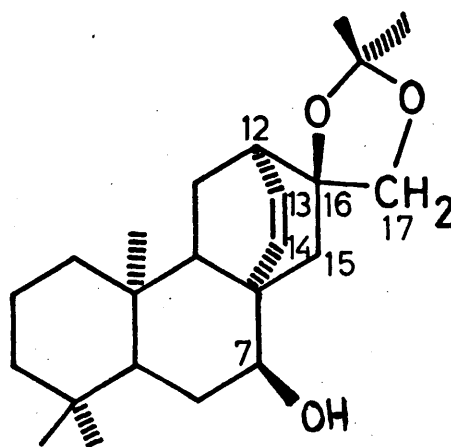
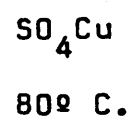
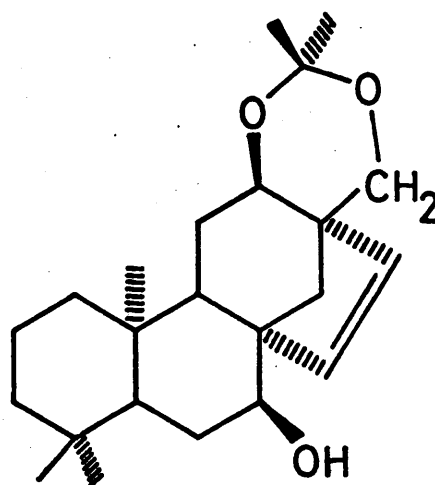
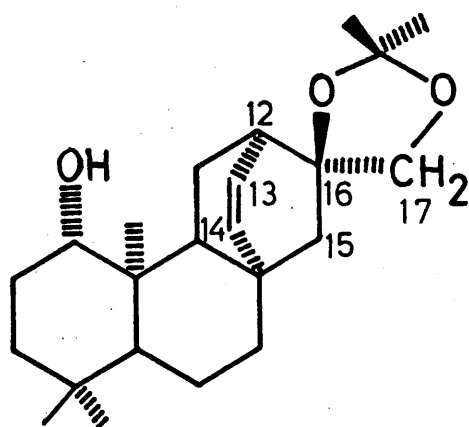
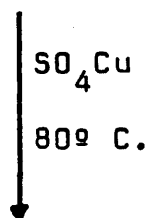
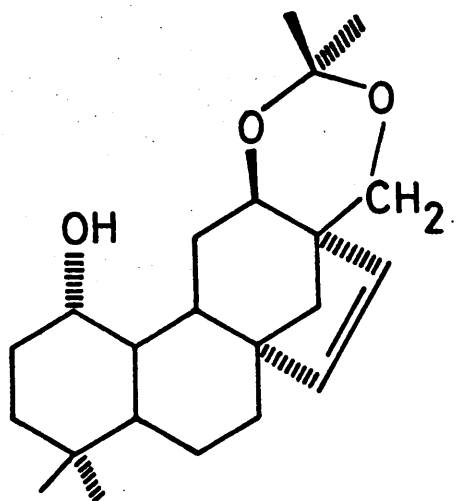
ESQUEMA 2

Acetona  
 $\text{CuSO}_4$



Acetona  
 $\text{CuSO}_4$



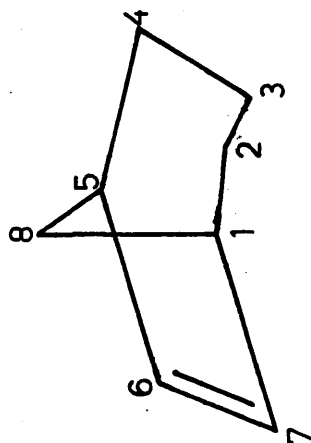
ESQUEMA 2 (Cont.)

mos que la única vía de ataque que quedaba consistía en tomar como referencia el esqueleto de beyereno y tener en cuenta como factores del paso de un esqueleto a otro los publicados (167) para las dos correspondientes sustancias bicíclicas:  $\Delta^6$ -(3.2.1)-biciclo-octano y  $\Delta^5$ -(2.2.2)-biciclo-octano.

Los desplazamientos químicos (167) de cada una de estas sustancias los recogemos en la Tabla 55.

El paso de un sistema bicíclico (3.2.1) al sistema (2.2.2) supone el cambio formal que indicamos mediante la flecha correspondiente. A fin de decidir el efecto que tiene sobre los desplazamientos químicos esta transposición deducimos de los desplazamientos químicos asignados a los carbonos del  $\Delta^5$ -(2.2.2)-biciclo-octano, aquellos asignados al átomo correspondiente del  $\Delta^6$ -(3.2.1)-biciclo-octano (teniendo en cuenta las posiciones reales y no las de numeración indicadas en las figuras). Estos efectos los colocamos bajo el epígrafe del átomo correspondiente en el sistema -





T A B L A 55

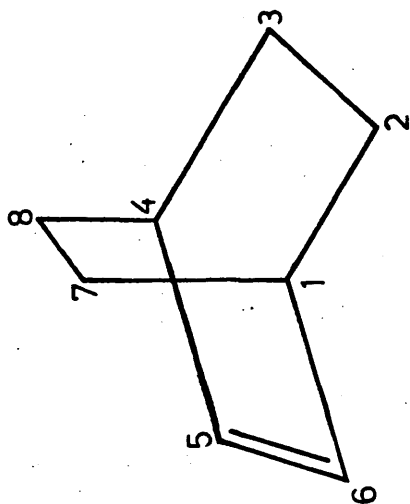
<u>Compuesto</u>	<u>C-1</u>	<u>C-2</u>	<u>C-3</u>	<u>C-4</u>	<u>C-5</u>	<u>C-6</u>	<u>C-7</u>	<u>C-8</u>
------------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

$\Delta^6$ -(3.2.1)-  
bicyclo-octa  
no

39,5	25,2	18,7	25,2	39,5	132,1	132,1	45,1
------	------	------	------	------	-------	-------	------

$\Delta^5$ -(2.2.2)-  
bicyclo-octa  
no

29,5	25,8	25,8	29,5	134,5	134,1	25,8	25,8
------	------	------	------	-------	-------	------	------



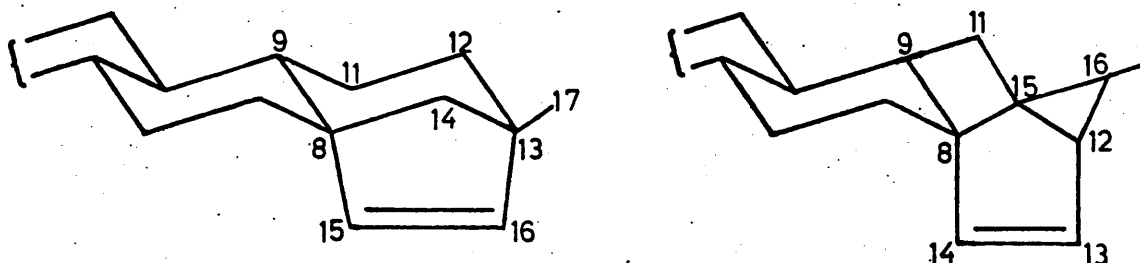
(3.2.1)- del 15-beyereno. (Tabla 56).

Si tomamos ahora el espectro calculado para 7-ceto-beyereno (Tabla 50), nos es posible introducir los efectos calculados en la Tabla 56 para el cambio de esqueleto y obtendremos así un espectro que correspondería con 7-ceto-atiseno (Tabla 57).

Sobre los datos de la Tabla 57 se pueden hacer - aún algunas consideraciones que tengan en cuenta los posibles efectos de los dos sustituyentes oxigenados sobre C-16 y C-17.

Hemos de indicar de antemano que dada la carencia de datos (171) sobre sistemas (2.2.2)-biciclo-octano sustituidos, nosotros sólo podemos extrapolar resultados obtenidos con el sistema de beyereno, con las reservas que merecen este tipo de extrapolaciones.

Los resultados obtenidos, que suponen en realidad un espectro calculado para 7-ceto-16,17-etilidendioxi-atis-



T A B L A 56

Efectos sobre los átomos de anillos C/D del  $\Delta^{13}$ -atiseno

	$\delta_c$	$\delta_{c'}$		$\Delta\delta$
*C-8	39,5 (C-5)	29,5 (C-1)	**C-8	-10,0
C-9	25,2 (C-4)	25,8 (C-2)	C-9	+0,6
C-11	18,7 (C-3)	25,8 (C-3)	C-11	+7,1
C-12	25,2 (C-2)	29,5 (C-4)	C-12	+4,3
C-16	132,1 (C-6)	134,1 (C-5)	C-13	+2,1
C-15	132,1 (C-7)	134,1 (C-6)	C-14	+2,1
C-13	39,5 (C-1)	25,8 (C-7)	C-16	-13,7
C-14	45,1 (C-8)	25,8 (C-8)	C-15	-19,3

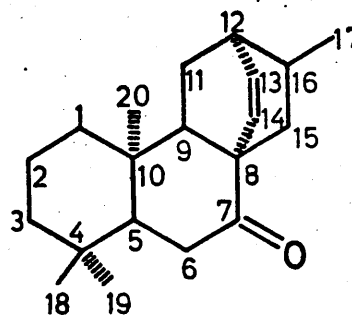
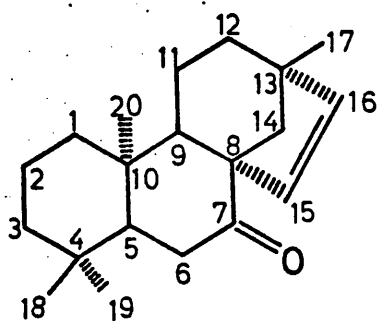
$\Delta\delta$  Este incremento corresponde precisamente a la transposición entre uno y otro sistema.

$\delta_c$  Desplazamientos químicos correspondientes al  $\Delta^6$ -(3.2.1)-biciclo-octano.

$\delta_{c'}$  Desplazamientos químicos correspondientes al  $\Delta^5$ -(2.2.2)-biciclo-octano.

\* Número del átomo correspondiente al esqueleto de 15-beyere no.

\*\* Número del átomo correspondiente al esqueleto de 13-beyere no.



T A B L A 57

Espectro calculado para 7-ceto-atis-13-eno

Sigletes	$\Delta\delta$	$\delta_c$	Dobletes	$\Delta\delta$	$\delta_c$
*C-4 33,8	-	33,8	C-9 53,8	+0,6	54,2
C-10 37,3	-	37,3	C-5 54,6	-	54,6
C-13 44,1	-13,7	30,4(C-16)	C-15 132,0	+2,1	134,1(C-14)
C-8 62,3	-10,0	52,3	C-16 137,2	+2,1	139,3(C-13)

Tripletes	$\Delta\delta$	$\delta_c$
C-2 18,4	-	18,4
C-11 20,4	+ 7,1	27,5
C-12 33,6	+ 4,3	37,9 (D)
C-6 38,2	-	38,3
C-1 38,7	-	38,7
C-3 42,1	-	42,1
C-14 53,6	-19,3	34,3(C-15)

No se ha considerado los desplazamientos químicos de los metilos ya que tres de ellos deben permanecer inalterados y no hay modelo para conocer el efecto sobre el cuarto (C-17).

\* El primer desplazamiento que se da corresponde al del átomo correspondiente del 7-ceto-beyereno

$\delta_c$  - Estos son los desplazamientos calculados para el correspondiente átomo del sistema 7-ceto-13-atiseno (cuando hay cambio en la numeración se indica entre paréntesis el número correspondiente a este sistema), (D) pasa a doblete.

-13-eno (XIII) los recogemos en la Tabla 58.

Para introducir los factores  $\Delta\delta$  hemos tenido en cuenta las siguientes consideraciones.

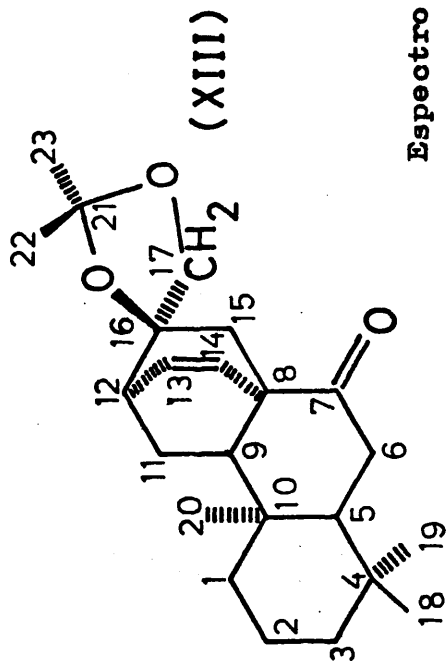
C-16.- Hemos tomado un efecto alfa estimado de +40,0 y un efecto beta de +10 ppm (eclipsado con un sustituyente).

C-8.- El efecto gamma sobre carbono tetrasustituído suele ser nulo, de acuerdo con nuestros resultados.

C-12.- El efecto beta de +7,0 ó +8,0 ppm y un efecto gamma análogo al que ejerce el acetoxilo sobre C-17 de be yerenos sobre C-14 (-4,7). Neto: +2,0 ppm.

C-11.- Efecto gamma de -5,0 ppm.

C-15.- Efecto gamma de -5,0 (análogo al de C-17 sobre C-14) y efecto beta que es difícil de estimar pero se pue



T A B L A 58

Espectro calculado\* para (XIII).

<u>Singletes</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>	<u><math>\delta_c</math></u>	<u>Dobletes</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>	<u><math>\delta_c</math></u>	<u>Triplettes</u>	<u><math>\Delta\delta</math></u>	<u><math>\delta_c</math></u>		
C-16	30,4	80,4	C-12	37,9	+2,0	39,9	C-2	18,4	-	18,4
C-4	33,8	33,8	C-5	54,6	-	54,6	C-11	27,5	-5,0	22,5
C-10	37,3	37,3	C-9	54,2	-	54,2	C-6	38,2	-	38,2
C-8	52,3	52,3	C-14	134,1	-	134,1	C-1	38,7	-	38,7
			C-13	139,3	-	139,3	C-15	34,3	-9,0	43,3
							C-3	42,1	-	42,1

\* Hemos omitido, como en la Tabla anterior los valores correspondientes a los metilos C-18, C-19 y C-20, que no deben haberse modificado sustancialmente por este cambio de esqueleto y el de C-17 cuya asignación es fácil de todas maneras.

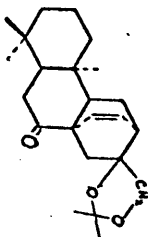
$\Delta\delta$  Factores que hemos introducido para responder de la presencia de dos funciones oxigenadas sobre C-16 y C-17.

de considerar fuerte ya que el grupo sustituyente y uno de los protones sobre C-15 están eclipsados -- (+14,0). Neto: +9,0 ppm.

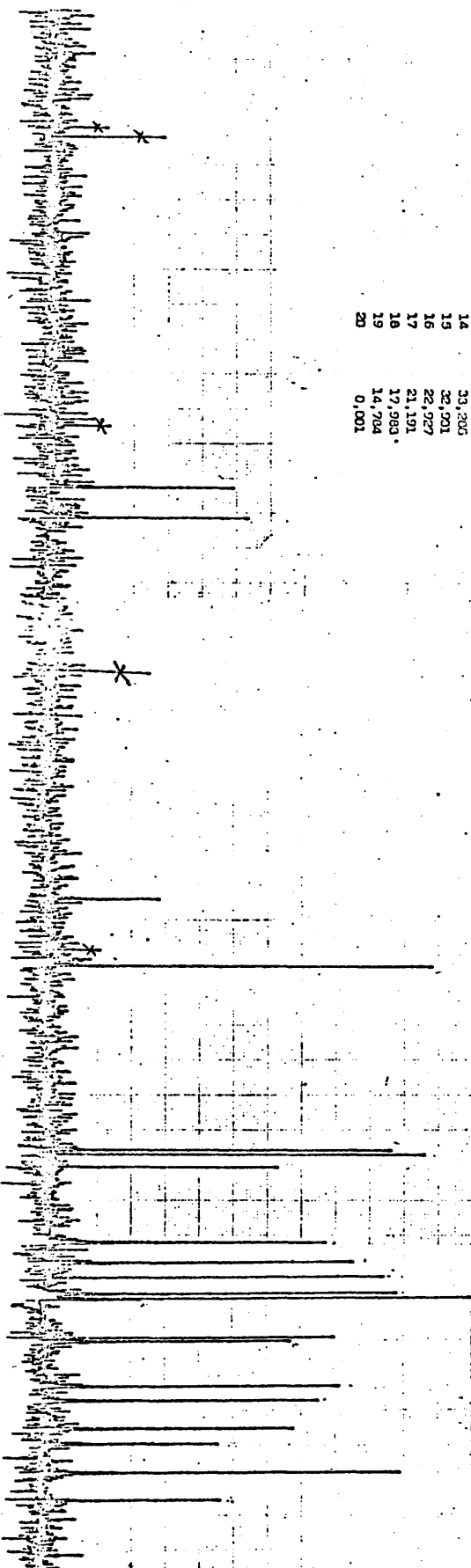
Podemos comparar ahora el espectro calculado con el experimental a fin de poder decidir sobre las posibles asignaciones, ésto lo llevaremos a cabo en las dos Tablas siguientes (Tablas 59 y 60).

Aunque a continuación y siguiendo nuestro esquema operatorio vamos a intentar asignar unos efectos al sistema 16,17-etilidendioxi- en el esqueleto de 13-atiseno es preciso adelantar que en este caso concreto los factores a que lleguemos carecen de garantía al no habernos sido posible contrastar cada uno de los pasos intermedios con el respectivo resultado.

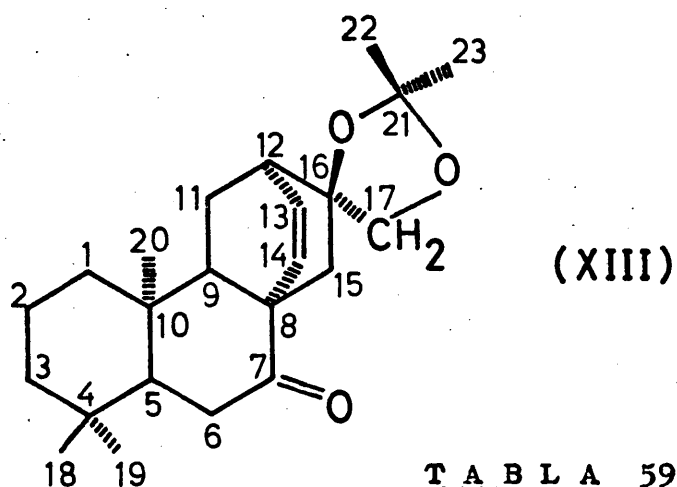
De todos modos es preciso resaltar el indudable éxito de una operación como la reseñada aquí que nos ha permitido asignar con bastante garantía los desplazamientos -



Line #	PPM
1	134.843
2	131.353
3	82.724
4	75.103
5	54.358
6	53.872
7	52.483
8	44.005
9	41.777
10	40.132
11	38.286
12	37.751
13	37.671
14	33.206
15	32.201
16	22.927
17	21.191
18	17.983
19	14.704
20	0.001







T A B L A 59

Espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto (XIII)

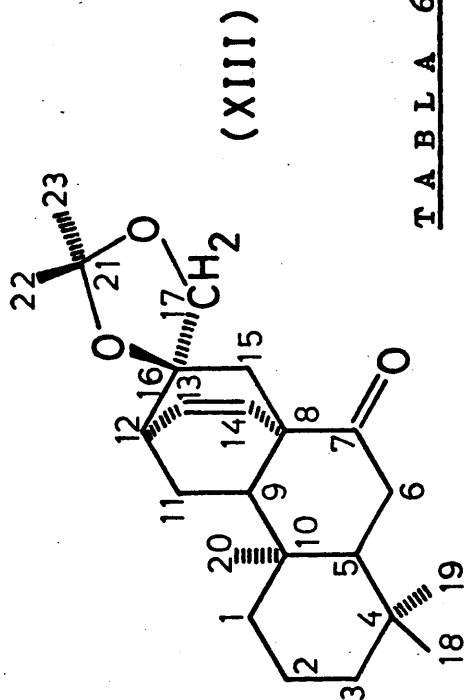
<u>Singletes*</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Tripletes</u>	<u>Cuartetes**</u>
33,3	40,1	17,8	14,8
37,7	53,9	22,9	21,2
52,5	54,4	37,7	32,9
82,7	131,5	38,3	
	134,8	41,8	
		44,0	
		75,1	

\* El singlete correspondiente a C-21 aparece a 108,8

\*\* Los cuartetos correspondientes a C-22 y C-23 aparecen a 26,1 y 27,8 ppm

Espectro calculado para (XIII)

<u>Singletes</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Tripletes</u>	<u>Cuartetes</u>
C-4 33,8	C-12 39,9	C-2 18,4	C-20 14,6
C-10 37,3	C-5 54,6	C-11 22,5	C-19 21,3
C-8 52,3	C-9 54,2	C-1 38,7	C-18 33,0
C-16 80,4	C-14 134,1	C-15 43,3	
	C-13 139,3	C-3 42,1	
		C-17 74,4	



T A B L A 60

Desplazamientos químicos del compuesto (XIII)

<u>Singletes</u>	<u>Dobletes</u>	<u>Triplettes</u>	<u>Cuartetes</u>
C-4 33,3	C-12 40,1	C-2 41,7	C-20 14,8
C-10 37,7	C-9 53,9	C-11 22,9	C-19 21,2
C-8 52,5	C-5 54,4	C-1 37,8	C-18 32,9
C-16 82,7	C-14 131,5*	C-6 38,3	
	C-13 134,8*	C-3 41,7	
		C-15 44,0	
		C-17 75,0	

\* Por las razones que señalamos en el texto existe ambigüedad en la asignación de estas señales que pueden ser invertidas.

químicos de todos, menos de los dos átomos olefínicos del compuesto (XIII) sobre el que no existía ningún tipo de antecedentes bibliográficos directos.

Vamos pues, a elaborar una tabla donde quedan recogidos, con las limitaciones ya señaladas, los efectos conjuntos del grupo 16,17-etilidendioxi-. Para ello sustraemos de los valores recogidos en la Tabla 60, aquellos átomos asignados al 7-ceto-atis-13-eno (Tabla 57). Ver Tabla 61.

Para finalizar, algunos comentarios sobre estos resultados.

C-16.- Está sometido a un efecto alfa axial y a un efecto beta. El valor total del desplazamiento parece demasiado elevado (+52,3) a menos que el efecto beta sea inusitadamente fuerte. Esto hace sospechar que el valor calculado para C-16 en 7-ceto-atiseno resulte a campo demasiado alto.

C-12.- Aquí hay buena concordancia entre el resultado defi

T A B L A 61

Efectos del grupo 16,17-etilidendioxl-en 13-atlseno

<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta \delta</math></u>	<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta \delta</math></u>	<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta \delta</math></u>	<u>Atomo</u>	<u><math>\Delta \delta</math></u>
C - 4	-0,5	C - 12	+2,2	C - 2	-0,6	*C - 20	+0,2
C - 10	0,4	C - 9	-0,3	C - 11	-4,6	*C - 19	-0,1
C - 8	+0,2	C - 5	-0,2	C - 1	-0,9	*C - 18	-0,1
C - 16	+52,3	C - 14	(-2,6 $\delta$ +0,7)	C - 6	-0,4		
		C - 13	(-4,5 $\delta$ -7,8	C - 3	-0,4		
				C - 15	+9,7		
				*C - 17	+50,6		

\* Para calcular este efecto hemos tratado el valor de C-10 en 7-ceto-beyereno

nitivo y los supuestos utilizados en nuestro modelo.

C-9.- No teníamos criterios adecuados para estimar los - efectos del oxígeno en C-16 sobre C-9, con el que - guarda una relación diaxial pero en posición 1,4. El resultado a que hemos llegado es que este tipo de - efectos es pequeño y apantallante (-0,3). De todos - modos el largo camino seguido no confiere a este valor gran fiabilidad. Existe en esta disposición cierta analogía formal con la interacción -OH, -CH<sub>3</sub> de - las decalinas 1,4-disustituídas, con efectos desapantallantes.

C-11.- Hay buen acuerdo sobre el resultado obtenido para - este átomo que no presenta complicaciones con un solo efecto "gamma-gauche".

C-1.- Hay una pequeña variación a campo mas alto en el desplazamiento químico de este átomo (-0,9) que puede - ser significativa y reflejar la mayor compresión que

ejerza sobre este átomo el anillo C fijado en forma de bote.

C-15.- Como este átomo está sometido a un efecto gamma desapantallante (estimado en  $-5,0$ ) y el efecto total es apantallante fuerte ( $\sim 10,0$ ) caben dos explicaciones, o bien admitir un efecto beta inusitadamente alto ( $\sim +15,0$ ) que refleje la condición de eclipsamiento entre los hidrógenos de C-15 y el sustituyente oxigenado de C-16, o bien, esto sólo refleja un error en el cálculo del desplazamiento químico de C-15 en el modelo de 7-ceto-13-atiseno.

C-17.- El problema con este átomo reside en que no existen criterios para asignarle un efecto como resultado de la transposición de un esqueleto en otro. Si este efecto es nulo o despreciable el valor encontrado de  $+50,6$ , se puede atribuir perfectamente a la combinación de un efecto alfa de  $\sim +44,0$  ppm (efecto alfa sobre carbono primario) y el resto ( $+6,6$  -

ppm) a un efecto beta que resultaría bastante normal e inferior al que hemos supuesto para una situación de eclipsamiento ( $\sim 10$  ppm) a menos que el efecto de la transposición responda del resto ( $-3,4$  ppm).

C-13 y C-14.- Con los datos disponibles no resulta factible asignar estas señales sin ambigüedad ya que al parecer de modelos, y teniendo en cuenta la dependencia que suelen mostrar los efectos sobre carbonos  $sp^2$  de factores configuracionales y conformacionales, resulta arriesgado extrapolar los resultados obtenidos con el sistema bicíclico del beyereno. - La asignación definitiva hubiese requerido el uso de técnicas de desacoplamiento parcial, prévia identificación de las señales correspondientes sobre C-13 y C-14 en el correspondiente espectro de r.m.n. de  $^1H$ , algo que en nuestro caso hubiese sido perfectamenen

te factible. Desgraciadamente dificultades - instrumentales nos han impedido llevar a cabo esta identificación que hubiese permitido una asignación carente por completo de ambigüedad.

Hemos comprobado a lo largo de esta discusión las grandes posibilidades que presenta esta técnica para extrapolar resultados con las implicaciones que ello tiene sobre su eficacia como instrumento para la determinación de estructuras.

Gracias a los datos publicados por aquellos investigadores que han trabajado con sustancias bicíclicas, especialmente Stothers y colaboradores, nos ha sido posible calcular efectos tales como los creados por la introducción de un doble enlace en el sistema (3.2.1)-biciclo-octano o por la transposición que convierte este sistema en el (2.2.2)-biciclo-octano con resultados que nos atrevemos a calificar de muy prometedores.



En esta misma línea se puede decir que se encuentra la información relativa a efectos de sustituyentes tanto en ciclohexanos como decalinas en conformación normal de silla, con resultados que nos han permitido una aproximación adecuada a los problemas que planteaban nuestros productos.

Por el contrario se ha puesto de manifiesto la carencia casi total de datos sobre los efectos de sustituyentes en sistemas bicíclicos ya que aquellos modelos que han sido estudiados carecen normalmente de sustituyentes, así - nos hemos encontrado con una carencia absoluta de información sobre los posibles efectos que cabía esperar de los - sustituyentes situados en anillos C/D tanto del esqueleto - 15-beyereno, como en el esqueleto 13-atiseno. Esperamos -- haber contribuido con este estudio a aportar un primer cuerpo de datos sobre este tipo de efectos, conforme hemos reseñado en cada uno de los casos estudiados.

## PARTE EXPERIMENTAL

## TECNICAS GENERALES UTILIZADAS.

Los puntos de fusión han sido determinados en un aparato de Kofler y no están corregidos.

Las rotaciones específicas  $[\alpha]_D^{25^\circ}$  se han medido en POLARIMETER-141 de Perkin Elmer, en células de 1 dm. de longitud y en los disolventes y concentraciones que se expresan en cada caso.

Los espectros IR, en pastillas de KBr, en disolución o entre cristales, se han registrado en un aparato de Perkin Elmer modelo 257.

Los espectros de RMN en disolución de deuterocloroformo en un aparato de 60 MHz modelo R-12, también de Perkin Elmer, empleando tetrametilsilano como referencia interna ( $\delta$  TMS = 0,00).

Los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  se han realizado en -

disolución de deuterocloroformo, en un Varian XL-100-15FT.

Para las cromatografías en columna se ha utilizado como adsorbente silicagel 0,063 - 0,200 mm. (Merck, 7734).

Para las placas analíticas de las cromatografías de capa fina y las empleadas en las separaciones de capa fina preparativa se ha empleado como adsorbente silicagel 60 PF<sub>254</sub> (Merck, 7747), con espesor de capa de 0,25 y 2 mm. respectivamente. En las placas analíticas el revelado se realizó por pulverización con "Oleum" ( $H_2O : SO_4H_2 : AcOH, 32 : 8 : 160$ ) y posterior calentamiento de la placa a 100° C. El revelado de las placas preparativas se lleva a cabo por pulverización con disolución al 0,2 % en EtOH de 2',7'-dicloro fluoresceína y posterior observación a la lámpara de U.V. de 254 nm.

Diterpenos de la "Sideritis tragoriganum".

1,5 Kg. de sideritis tragoriganum, recogida en Benicarló (Castellón de la Plana), secos y finalmente pulveri

zados, se extraen en soxhlet con 14 l. de éter de petróleo (p.e. 50 - 70° C.) durante 72 horas.

El extracto se concentra hasta 35 l. y esta disolución se extrae con MeOH/H<sub>2</sub>O al 90 % (4 x 500 ml.).

Los extractos hidroalcohólicos se lavan con éter de petróleo y después se concentra a 0,6 l. en vacío. El concentrado se extrae con Cl<sub>3</sub>CH (6 x 400 ml.) y los extractos clorofórmicos, una vez secados con SO<sub>4</sub>Mg, se comparan en c.c.f. de sílice, con el residuo sólido del matraz del soxhlet, disuelto en MeOH, en varios sistemas, obteniendo parecidos resultados y quedando en la parte etérea los productos menos polares. El eluyente mas idóneo es C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> : AcOEt - (1 : 1) en el que parece verse 4 componentes bastante determinados.

La totalidad del extracto de éter de petróleo (44 g.) se cromatografía en columna "seca" de SiO<sub>2</sub> (2 Kg.) desactivada con 15 % de H<sub>2</sub>O; eluyendo con C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> : AcOEt (1 : 1) y

recogiendo fracciones de 250 ml.

Se separan 49 fracciones. Hasta la fracción 3 son productos que en c.c.f. corren por encima de los esteroides y por consiguiente no nos interesan.

La fracción 4 es mezcla de lo anterior y otro producto algo mas polar.

La fracción 5 es un solo componente en c.c.f. de  $\text{SiO}_2$ , pero una mezcla de dos, cuando se hace c.c.f. de  $\text{SiO}_2/\text{NO}_3\text{Ag}$ , los vamos a llamar T-1 y T-2.

Las fracciones 6 - 13 (2 g.) en c.c.f. se ve mezcla de productos, se intenta purificar en cromatografía de columna de  $\text{SiO}_2$  (100 g.) con 15 % de  $\text{H}_2\text{O}$ , eluyendo con éter etílico que parece ser el mejor sistema. En la 1ª fracción que sale la mayoría del producto, sólido blanco, se hace c.c.f. en  $\text{SiO}_2$  y parece un solo producto pero en  $\text{SiO}_2/\text{NO}_3\text{Ag}$  resultan ser dos, uno de ellos coincide con el T-2 y otro -

por espectroscopía de r.m.n. comprobamos que no es diterpeno y por tanto no nos interesa.

La fracción 14 presenta en c.c.f. mezcla de lo anterior y un nuevo componente (T-3B).

Fracciones 15 - 30, presentan un solo compuesto - en c.c.f. de  $\text{SiO}_2$  y mezcla de dos en  $\text{SiO}_2/\text{NO}_3\text{Ag}$ , eluyendo - con  $\text{Cl}_3\text{CH}/\text{MeOH}$  al 10 % (T-3B) y (T-3A).

Fracciones 31 y 32 en c.c.f. de  $\text{SiO}_2$  en  $\text{C}_6\text{H}_6$  :  $\text{AcOEt}$  (1 : 1) presenta mezcla de dos compuestos T-4A y T-4B.

Fracciones 33 - 49 que en c.c.f. de  $\text{SiO}_2$  parecen ser un solo compuesto, son en realidad una mezcla compleja que exige un exhaustivo estudio para determinar su composición. Para este estudio, se acetila la mezcla como es habitual (anhídrido acético y piridina) durante 30 horas, compruebo en c.c.f. de  $\text{SiO}_2$  que efectivamente se ha acetilado, se pueden separar en placas preparativas usando como eluyen

te  $C_6H_6/AcOEt$  al 25 % dos componentes (T-4 acet-1) y (T-4 acet-2). T-4 acet-1 da una única mancha en c.c.f. tanto en  $SiO_2$  como en  $SiO_2/NO_3Ag$  y T-4 acet-2 da una única mancha en  $SiO_2$  y dos en  $SiO_2/NO_3Ag$ .

Como se ha conseguido escasa cantidad de estos - compuestos lo que se hace es acetilar mayor cantidad (7 g.) de la mezcla original y separarlos en cromatografía de columna (700 g. de  $SiO_2$  al 15 %) usando como eluyente  $Cl_3CH/MeOH$  (1 %).

El T-4 acet-1 es fácil de separar e identificar - pero el T-4 acet-2 (5 g.) no se purifica en esta operación; parece que en cromatografía de  $SiO_2/NO_3Ag$  la separación puede ser mas efectiva, para ello se monta una columna de  $SiO_2/NO_3Ag$  al 20 %, desactivada con 15 % de  $H_2O$ , se usan 400 g. de  $SiO_2$  y se eluye con  $C_6H_6/AcOEt$  (10 %). Se obtienen en las dos primeras fracciones un componente puro, T-4 acet-2a, las dos siguientes son mezclas y a partir de la fracción 4 hasta el final de la columna otro componente puro T-4 acet-2b;



todo ésto se comprobó en c.c.f. en varios sistemas.

Con ésto quedan separados todos los componentes - diterpénicos de la planta y seguidamente se pasa a estudiar cada uno de ellos.

T-1 - SERRADIOL.- P.f. 140 - 142° C. (n-hexano)

$$[\alpha]_D^{24} + 6,2^\circ (\bar{c}, 0,16, \text{Cl}_3\text{CH})$$

IR,  $\nu_{\text{max}}$  (KBr):

bandas a 3360 y 1055  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a grupos OH,

bandas a 3040 y 735  $\text{cm}^{-1}$  de  $-\text{CH}=\text{CH}-$ .

RMN ( $\delta$ ) ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):

5,97 (2H, s, metileno, C-17); 2,65 (1H, m, protón alílico C-12); 0,89, 0,81 y 0,6 singletes de C-Me

Este compuesto coincide en todos sus constantes y datos espectroscópicos con el ya descrito ent-16R-atis-3-en-16,17-diol (172).

Acetilación de T-1. Se trató serradiol con  $\text{Py}/\text{Ac}_2\text{O}$  du

rante 24 horas a temperatura ambiente, evaporación a vacío del disolvente que dejó residuo formado por dos productos, distinguibles en (c.c.f.) que se pudieron separar en placa preparativa de gel de sílice eluido con  $\text{CHCl}_3$  : MeOH (97 : 3).

MONOACETATO DE SERRADIOL, - P.f. 108 - 110° C. (EtOH/H<sub>2</sub>O)

$[\alpha]_D^{24} + 12,1^\circ$  (c, 0,30,  $\text{CHCl}_3$ )

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr):

bandas a 3560 y 3520  $\text{cm}^{-1}$  de OH

bandas a 3060, 3040 y 740  $\text{cm}^{-1}$  de  $-\text{CH}=\text{CH}-$

bandas a 1720 y 1270 de  $\text{CH}_3-\text{C} \begin{smallmatrix} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{O} \end{smallmatrix}$

RMN ( $\delta$ ) ( $\text{Cl}_3\text{CH}$ ):

5,98 y 6,02 (2H, cada singlete perteneciente a los protones vinílicos); 3,85 (2H, s, del metileno C-17); 2,1 (3H, s, -OAc); 0,89 , 0,80 y 0,60 singletes de C-Me.

Las constantes de este compuesto son idénticas al ent-16R-atis-3-en-17 acetil, 16 diol (172).

DIACETATO DE SERRADIOL.- P.f. 120 - 125° C. (EtOH/H<sub>2</sub>O)

$$[\alpha]_D^{24^\circ} +23,7^\circ (\bar{c}, 0,37, \text{CHCl}_3)$$

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr):

bandas a 3060, 725 y 710  $\text{cm}^{-1}$  de  $-\text{CH}=\text{CH}-$

bandas a 1730 y 1255  $\text{cm}^{-1}$  de  $\text{CH}_3-\text{C} \begin{smallmatrix} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{O}- \end{smallmatrix}$

RMN ( $\delta$ ) ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):

6,03 y 5,98 (2H, cada singlete, pertenecientes a los protones vinílicos); 4,3 (2H, cuarteto AB, J 12Hz, metileno C-17); 2,05 y 2,04 (3H, cada singlete perteneciente a cada uno de los grupos OAc); 0,87, 0,80 y 0,60 singletes de C-Me.

Se saca la conclusión de que se trata del 16,17-ent-16-R-atis-3-en (172).

T-2 - TOBARROL.- P.f. 130 - 134° C. (acetona/n-hexano)

$$[\alpha]_D^{24^\circ} +14,7^\circ (\bar{c}, 0,34, \text{CHCl}_3)$$

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr):

bandas a 3350 y 1050  $\text{cm}^{-1}$  de  $-\text{OH}$

bandas a 3050, 770  $\text{cm}^{-1}$  de  $-\text{HC}=\text{CH}-$

RMN ( $\delta$ ) ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):

5,65 (2H, cuartete AB, J 6Hz, protones vinílicos de C-15 y C-16); 3,7 (2H, cuartete AB, J 12Hz metilen C-17); 0,88 , 0,82 y 0,69 singletes de C-Me

Se trata del ya descrito ent-beyer-15-en-12 $\alpha$ ,17-di $\alpha$ l (172).

Para realizar espectro de r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  ha sido preciso acetilarlo de la manera habitual, hecho en  $\text{Cl}_3\text{CO}$ , - el resultado se puede ver en la Tabla siguiente. 12 $\alpha$ ,17 di $\alpha$ cetil ent-beyer-15-eno.

I-3A y I-3B se han separado en cromatografía de placa preparativa de  $\text{SiO}_2/\text{NO}_3\text{Ag}$ , usando como eluyente  $\text{Cl}_3\text{CH} : \text{MeOH}$  (90 : 10).

I-3A - MONOACETATO DE SIDERITOL.- P.f. 179 - 182 $^{\circ}$  C. (acetona/n-hexano)

$[\alpha]_D^{24}$  +13,9 $^{\circ}$  ( $\bar{c}$ , 0,38  $\text{CHCl}_3$ )

12 $\alpha$ ,17 DIACETIL ENT-BEYER-15-ENO

<u>Atomo</u>	<u><math>\delta_c</math></u>	<u>Multiplicidad</u>
C - 1	38,8	t
C - 2	18,4	t
C - 3	41,9	t
C - 4	33,1	s
C - 5	55,8	d
C - 6	20,0	t
C - 7	36,4	t
C - 8	48,3	s
C - 9	49,3	d
C - 10	36,9	s
O - 11	26,4	t
C - 12	68,9	d
C - 13	50,8	s
C - 14	49,2	t
C - 15	139,3	d
C - 16	131,4	d
C - 17	65,5	t
C - 18	33,5	c
C - 19	21,8	c
C - 20	14,2	c

$\delta_c$  Desplazamientos químicos en ppm de r.m.n.  
de  $^{13}\text{C}$ .

RMN ( $\delta$ ) ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):

6,07 (1H, doblete de dobletes,  $J_{12-13}$  6Hz)

( $J_{13,14}$  8Hz, protón del C-13); 5,90 (1H, doblete  $J_{13,14}$  8Hz protón de C-14); 4,65 (1H, t (posible doblete de doblete)  $J_6$  y 10Hz, protón de C-1); 3,26 (2H, s, metilen C-17); 2 (3H, s, -O-COCH<sub>3</sub>); 0,9 , 0,82 y 0,78 singletes C-Me

Compuesto ya descrito anteriormente ent-1 $\beta$ -acetil-13 atisen 16 $\alpha$ ,17 diol (173).

T-3B - MONOACETATO DE JATIVATRIOL.- P.f. 154 - 157 $^{\circ}$  C.

(acetato de etilo/n-hexano).

Al cristalizar este compuesto se obtuvo un monocristal del sistema hexagonal que pesó 45 mg.

$[\alpha]_D^{24^{\circ}}$  +20 $^{\circ}$  ( $\bar{c}$ , 0,34 ,  $\text{CHCl}_3$ )

RMN ( $\delta$ ) ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):

5,75 (2H, cuartete AB,  $J$  6Hz, protones olefínicos 15 y 16); 4,60 (señal ancha posiblemente de  $\text{H}_2\text{O}$ ); 4,00 (1H, m, protón C-1); 3,7 (2H, m, metilen C-

17); 3,45 (1H, m, protón C-12); 2 (3H, s,  $-\text{OCOCH}_3$ );

0,90 , 0,87 y 0,86 singletes de 3 C-Me

Coinciden estos datos con el 1 $\alpha$ -acetil-ent-beyer-  
-15-en-12 $\beta$ ,17 diol (174).

Para separar mayor cantidad de estos compuestos se forma el acetónido de la mezcla para lo cual, se disuelve el producto en acetona anhidra, se añade  $\text{SO}_4\text{Cu}$  en un 100 % y se tiene a reflujo durante 48 horas a 90 $^\circ$  C., se filtra, evapora y en c.c.f. sobre  $\text{SiO}_2$  se ve que los productos son mas fácilmente separables. Se monta para ello una columna - de  $\text{SiO}_2$  y se eluye con  $\text{C}_6\text{H}_6$  : AcOEt (3 : 1).

ACETONIDO DEL MONOACETATO DE SIDERITOL.- P.f. 164 - 166 $^\circ$  C.

(EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ )

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr):

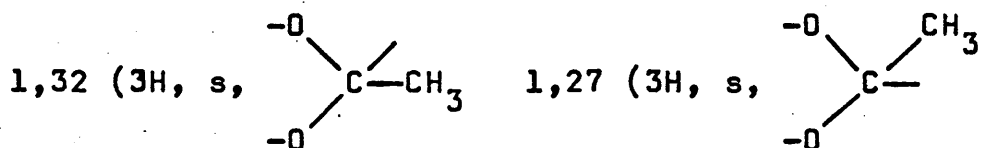
bandas a 1750 y 125  $\text{cm}^{-1}$  de  $\text{CH}_3\text{-COO-}$

banda a 1150  $\text{cm}^{-1}$  de C-O-C

RMN ( $\delta$ ) ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):

5,98 (2H, m, protones C-13 y C-14); 3,53 (2H, cuar

tete, J 8Hz, 2(CH<sub>2</sub>-O-); 1,95 (3H, s, -OCOCH<sub>3</sub>); -



0,85 , 0,78 y 0,71 singletes 3 C-Me

El compuesto coincide con el ya descrito ent-1β-  
-acetoxy atis-13-en-16α,17 acetono

ACETONIDO DEL MONOACETATO DE JATIVATRIOL.- P.f. 154 - 156°C.

(EtOH/H<sub>2</sub>O)

$[\alpha]_D^{24} + 24,6^\circ (\bar{c}, 0,60, \text{CHCl}_3)$

RMN (δ) (Cl<sub>3</sub>CD):

5,72 (2H, cuartete AB, J 6Hz, protones olefínicos  
C-15 y C-16); 4,60 (1H, m,  $\nu_{1/2}$  18Hz, protón C-1  
axial); 3,95 (1H, m,  $\nu_{1/2}$  12Hz, protón ecuatorial  
C-12); 3,70 (2H, cuartete AB, J 12Hz metilen C-17);  
1,99 (3H, s, Me-COO-); 1,40 (6H, s, 2 OC-CH<sub>3</sub>); -  
0,88 y 0,85 singletes de 2 C-Me y 1 C-Me

Estos datos corresponden al producto ya estudiado



anteriormente ent-beyer-15-en-1 $\alpha$  acetil-12 $\beta$ ,17 acetónido (174).

Al realizar la operación de formación de los isopropiliden derivados, en una de las pruebas, con 250 mg. de mezcla, se cortó el reflujo durante las últimas 12 h. y en c.c.f. en SiO<sub>2</sub> se comprobó que sólo se forma un acetónido, que parece coincidir con el de sideritol, y dos productos menos polares que no hemos podido identificar por aparecer en pequeña cantidad; podemos decir que no es probable que se trate de isopropil derivados ya que en medio ácido fuerte no se consigue su hidrólisis.

Se ha hecho una prueba con acetónido de monoacetato de Jativatriol, tratándolo con acetona anhidra y SO<sub>4</sub>Cu, calentando a 90° C. hasta sequedad y dejándolo posteriormente a esta temperatura durante 12 h., el resultado ha sido - que se ha transformado casi en su totalidad en acetónido - del monoacetato de sideritol, coincidiendo las constantes físicas de éste con el original al igual que sus espectros

de IR y RMN.

Para completar la prueba se disolvieron 100 mg. - de acetónido de monoacetato de sideritol y en acetona anhidra, añadimos 1 g. de  $\text{SO}_4\text{Cu}$  y lo pusimos a calentar a 90° C. sin reflujo, al cabo de las 24 h. se pudo comprobar que al producto no le había ocurrido nada y que coincidía en todo con el original.

Este método se utilizará para preparar derivados del isosideritol, conforme veremos mas adelante.

T-4 ACET-1 - TRIACETATO DE JATIVATRIOL.- P.f. 120 - 123° C.

(EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ )

$[\alpha]_D^{24^\circ}$  - 39,6° ( $\bar{c}$ , 0,48 ,  $\text{CHCl}_3$ )

RMN ( $\delta$ ) ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):

5,86 (2H, cuartete AB, protones de C-15 y C-16);

4,94 (1H, m); 3,94 (2H, cuartete AB, J 11,3 meti-

len de C-17); 2,03 (6H, s, 2  $\text{OCOCH}_3$ ); 0,87 (9H, s,

3 C-Me).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ ) ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (ver Tabla siguiente).

Datos correspondientes al 1 $\alpha$ ,12 $\beta$ ,17-triacetil ent-beyer-15-eno.

T-4 ACET-2a - TRIACETATO DE LAGASCATRIOL.- Para caracterizarlo fue preciso hidrolizarlo, se trató con KOH alcohólica al 4 %, durante 24 h., se extrajo con  $\text{Cl}_3\text{CH}$  y se purificó - en placa preparativa. Obteniéndose de esta manera Lagascatriol, del que ya teníamos constantes para poder comparar. P.f. 195 - 198 $^{\circ}$  C. ( $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ ).

$[\alpha]_D^{24^{\circ}}$  - 48,5 $^{\circ}$  ( $c$ , 0,2 ,  $\text{EtOH}$ )

RMN ( $\delta$ ) ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):

5,52 (1H, m, protón olefínico); 5,00 (1H, t, H de C-11); 3,50 (3H, t complejo, posible sistema ABX); 4 singletes de C-Me a 1,03 (2), 1,00 y 0,80

Estos datos corresponden a 1,ent-8,5 friedopimar-5 en-11 $\beta$ ,15s,16 triol (175).

1 $\alpha$ ,12 $\beta$ ,17 TRIACETIL ENT-BEYER-15-ENO

<u>Atomo</u>	<u><math>\delta_c</math></u>	<u>Multiplicidad</u>
C - 1	81,5	d
C - 2	24,9	t
C - 3	39,2	t
C - 4	32,9	s
O - 5	54,9	d
C - 6	19,7	t
O - 7	36,6	t
C - 8	48,6	s
C - 9	49,2	d
C - 10	41,6	s
C - 11	28,7	t
C - 12	68,8	d
C - 13	50,5	s
C - 14	48,9	t
C - 15	138,8	d
C - 16	131,9	d
C - 17	65,3	t
C - 18	32,9	c
C - 19	21,5	c
C - 20	10,5	c

$\delta_c$  Desplazamientos químicos en ppm de r.m.n.  
de  $^{13}\text{C}$ .

T-4 ACET-2b - TRIACETATO DE CONCHITRIOL (aceite)..- Para caracterizarlo mejor se hidrolizó de la manera habitual, obteniéndose un sólido blanco que cristalizó de acetona/n-hexano, Conchitriol. P.f. 174 - 177° C. (acetona/n-hexano).

$$[\alpha]_D^{24} + 41,3^\circ (\bar{c}, 0,3, \text{EtOH})$$

RMN ( $\delta$ ) ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):

5,7 (2H, m, protones vinílicos); 3,85 (2H, m, metilen C-17); 3 singletes de C-Me a 0,90, 0,84 y 0,70.

Corresponden los datos al ent-beyer-15 eno-7 $\beta$ ,12 $\beta$ ,17 triol (174). Se debió acetilar otra vez (piridina + anhídrido acético, 24 h.) para poder hacer su espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , cuyos resultados se pueden ver en la Tabla siguiente, 7 $\beta$ ,12 $\beta$ ,17 triacetil ent-beyer-15-eno.

Se forma el acetónido de Conchitriol para ver si ocurre lo mismo que con el de Jativatriol. Se hidroliza 1 g. de triacetato de conchitriol con EtOH/KOH al 2,5 % a unos - 5° C. durante 40 min. por c.c.f. sobre  $\text{SiO}_2$  y en  $\text{Cl}_3\text{CH}/\text{MeOH}$

7 $\beta$ ,12 $\beta$ ,17 TRIACETIL ENT-BEYER-15-ENO

<u>Atomo</u>	<u><math>\delta_c</math></u>	<u>Multiplicidad</u>
C - 1	38,6	t
C - 2	18,3	t
C - 3	41,9	t
C - 4	32,5	s
C - 5	47,8	d
C - 6	25,2	t
C - 7	75,2	d
C - 8	52,0	s
C - 9	44,9	d
C - 10	36,9	s
C - 11	26,1	t
C - 12	68,4	d
C - 13	51,1	s
C - 14	44,9	t
C - 15	136,6	d
C - 16	133,1	d
C - 17	65,2	t
C - 18	33,2	c
C - 19	21,6	c
C - 20	13,7	c

$\delta_c$  Desplazamientos químicos en ppm de r.m.n.  
de  $^{13}\text{C}$ .

al 10 % se observa que la hidrólisis parcial ha tenido lugar, obteniéndose así el monoacetato de conchitriol purificándose en placa preparativa y comprobado posteriormente - por espectroscopía de r.m.n.

Transformación del monoacetato de Conchitriol en Acetónido del monoacetato de isosideritol.- 300 mg. de monoacetato de conchitriol se disuelven en acetona anhidra, se tratan con 4,5 g. de  $\text{SO}_4\text{Cu}$  a reflujo durante 5 horas a unos  $80^\circ\text{C}$ ., - por c.c.f. se comprueba que se ha formado el acetónido; se corta la refrigeración y se mantiene a  $80^\circ\text{C}$ . hasta sequedad, se mantiene la temperatura posteriormente 9 horas más, en c.c.f. se comprueba que parte del producto se ha transformado en una mezcla de dos, uno de ellos, el mas polar - comprobado en c.c.f. y por r.m.n. es el acetónido del monoacetato de isosideritol, el menos polar no se ha podido identificar por obtenerlo en pequeña cantidad. También se recupera el 30 % del producto inicial sin transformar.

ALGUNAS TRANSFORMACIONES REALIZADAS PARA CONSEGUIR DERIVADOS APTOS PARA LOS ESTUDIOS DE RMN  $^{13}\text{C}$ .

Hidrogenación de triacetato de conchitriol.— Se hace de la manera habitual, en un hidrogenador usando EtOH como disolvente y Pd/C como catalizador, se sometieron a hidrogenación 150 mg. y se obtuvo un rendimiento del 86 % en la obtención de triacetato de conchitriol saturado. P.f. 139 - 141° C. (acetona/n-hexano)  $[\alpha]_D^{24}$  -31,3° (c, 0,68,  $\text{CHCl}_3$ )  
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ ) ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (ver Tabla siguiente).

Se trata del compuesto 7 $\beta$ ,12 $\beta$ ,17 triacetil-estacha no.

7 ceto conchitriol acetónido.— Se hidrolizan 600 mg. de triacetato de conchitriol de la manera habitual (KOH/EtOH al 4 %) durante 24 horas, se disuelve en  $\text{H}_2\text{O}$ , el producto se extrae con  $\text{Cl}_3\text{CH}$ , se seca con  $\text{SO}_4\text{Mg}$ , seca y evapora. El residuo bien seco, se trata con acetona anhidra y  $\text{SO}_4\text{Cu}$  -- (1.000 %) durante 5 horas a 80° C., se comprueba por c.c.f. y r.m.n. que efectivamente se trata del acetónido de conchi



7 $\beta$ ,12 $\beta$ ,17 TRIACETIL-ESTACHANO

<u>Atomo</u>	<u><math>\delta_c</math></u>	<u>Multiplicidad</u>
C - 1	39,3	t
C - 2	18,2	t
C - 3	41,8	t
C - 4	32,5	s
C - 5	47,7	d
C - 6	25,0	t
C - 7	78,8	d
C - 8	47,4	s
C - 9	48,5	d
C - 10	37,3	s
C - 11	25,1	t
C - 12	72,4	d
C - 13	46,3	s
C - 14	41,6	t
C - 15	32,2	t
C - 16	30,4	t
C - 17	67,5	t
C - 18	33,3	c
C - 19	21,6	c
C - 20	14,7	c

$\delta_c$  Desplazamientos químicos en ppm de r.m.n.  
de  $^{13}\text{C}$ .

triol, se filtra y evapora, el residuo pesa 400 mg. Se disuelve el acetónido en 10 cc. de piridina seca y se le aña de una disolución de 10 cc. de piridina con 1 g. de  $\text{CrO}_3$  - (oxidación de Sarret), se mantiene a temperatura ambiente - durante 24 horas, al cabo de este tiempo se echa sobre 100 cc. de  $\text{H}_2\text{O}$  destilada y se extrae con éter etílico, se seca con  $\text{SO}_4\text{Mg}$ , se filtra y se evapora, en c.c.f. se comprueba - que la reacción se ha producido, se purifica en placa preparativa, obteniéndose un rendimiento total de un 70 % en la obtención del producto final. 7 ceto conchitriol acetónido. P.f. 188 - 190° C. (n-hexano).

$$[\alpha]_D^{24} - 33,5^\circ (\bar{c}, 0,48, \text{CHCl}_3)$$

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ ) ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (ver Tabla siguiente).

Se trata del producto ya descrito, ceto 12,17 isopropilidendioxi ent-beyer-15 eno (174).

7 ceto conchitriol diacetato.- Parte del acetónido anterior (180 mg.) se hidrolizan con EtOH y ClH al 10 % durante 15 - minutos, en c.c.f. aparecen dos manchas, se separan en pla-cas preparativas, eluyendo con  $\text{C}_6\text{H}_6$  : AcOEt (1 : 1). Se ob-

## 7 CETO 12,17 ISOPROPILIDENDIOXI ENT-BEYER-15-ENO

<u>Atomo</u>	<u><math>\delta_c</math></u>	<u>Multiplicidad</u>
C - 1	38,0	t
C - 2	18,2	t
C - 3	41,7	t
C - 4	33,4	s
C - 5	54,3	d
C - 6	37,9	t
C - 8	61,9	s
C - 9	50,5	d
C - 10	37,0	s
C - 11	26,7	t
C - 12	67,0	d
C - 13	49,0	s
C - 14	44,0	t
C - 15	135,2	s
C - 16	132,5	d
C - 17	66,7	d
C - 18	32,9	c
C - 19	21,2	c
C - 20	13,8	c

$\delta_c$  Desplazamientos químicos en ppm de r.m.n.  
de  $^{13}\text{C}$ .

tienen 150 mg. de ceto diol; se acetila como habitualmente y se obtiene un producto puro (unos 170 mg.) de diacetato - 7 ceto conchitriol: P.f. 110 - 113° C. (EtOH).

$$[\alpha]_D^{24} - 106^\circ (\bar{c}, 0,95, \text{CHCl}_3)$$

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr):

bandas a 1720, 1740 de C=O

banda a 1260 de Ac-O

bandas a 3070 y 730 de -CH=CH-

RMN ( $\delta$ ) ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):

5,90 (2H, protones olefínicos C-15 y C-16); 4,05

(1H, cuartete J, 12, metilen C-17); 2,05 (6H, s,

2 -O-COCH<sub>3</sub>); 0,90 (9H, s, 3 C-Me).

RMN de <sup>13</sup>C ( $\delta$ ) ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (ver Tabla siguiente).

Este compuesto se trata del 7 ceto-12,17 diacetil ent-beyer-15-eno y está descrito por primera vez.

C-17 Deoxi conchitriol diacetato.- 400 mg. de conchitriol disueltos en piridina a 0° C., se tratan con cloruro de tío<sub>ni</sub>lo (500 mg.) y se mantiene a temperatura ambiente durante 96 horas, se agrega H<sub>2</sub>O helada y extrae con éter etílico, -

## 7 CETO 12,17 DIACETIL ENT-BEYER-15-ENO

<u>Atomo</u>	<u><math>\delta_c</math></u>	<u>Multiplicidad</u>
C - 1	38,4	t
C - 2	18,1	t
C - 3	41,9	t
C - 4	33,5	s
C - 5	54,3	d
C - 6	37,8	t
C - 8	61,6	s
C - 9	50,1	d
C - 10	36,9	s
C - 11	26,2	t
C - 12	67,7	d
C - 13	51,5	s
C - 14	41,6	t
C - 15	135,0	d
C - 16	133,7	d
C - 17	65,0	t
C - 18	32,9	c
C - 19	21,2	c
C - 20	13,8	c

$\delta_c$  Desplazamientos químicos en ppm de r.m.n.  
de  $^{13}\text{C}$ .

el éter se lava con ClH al 10 % hasta pH ácido y después -  
con H<sub>2</sub>O, en c.c.f. se puede apreciar que queda parte del -  
conchitriol sin tosilar; se separan los dos productos en -  
placa preparativa con C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> : AcOEt (1 : 1), obteniéndose -  
300 mg. del tosilato, producto visible al U.V. Una vez seco  
el tosilato se disuelve en THF; 250 mg. de LiAlH<sub>4</sub> se ponen  
en suspensión sobre THF y se añade la anterior solución so-  
bre ésta, se mantiene a reflujo durante 2 horas y después a  
temperatura ambiente 72 horas, se añade H<sub>2</sub>O para formar los  
hidróxidos, se filtra y se evapora; el residuo nos muestra  
en c.c.f. una mezcla de dos productos, se separan por cromatografía preparativa utilizando como eluyente Cl<sub>3</sub>CH/MeOH al 1 %, comprobando que es el menos polar y mayoritario el compuesto deseado, se acetila como se hace habitualmente y se obtiene un producto único que se trata del 12-deoxi diacetato de conchitriol.

RMN de <sup>13</sup>C (δ) (Cl<sub>3</sub>CD) (ver Tabla siguiente).

Se trata del 7β,12β diacetil ent-beyer-15-eno.

7,12 diceto estacheno,- 130 mg. del producto anterior (7β,

7 $\beta$ , 12 $\beta$  DIACETIL ENT-BEYER-15-ENO

<u>Atomo</u>	<u><math>\delta_c</math></u>	<u>Multiplicidad</u>
C - 1	38,6	t
C - 2	18,3	t
C - 3	41,8	t
C - 4	32,5	s
C - 5	47,9	d
C - 6	25,1	t
C - 7	75,5	d
C - 8	52,7	s
C - 9	44,6	d
C - 10	36,8	s
C - 11	26,5	t
C - 12	73,0	d
C - 13	47,4	s
C - 14	49,6	t
C - 15	135,6	d
C - 16	137,3	d
C - 17	20,9	c
C - 18	33,2	c
C - 19	21,6	c
C - 20	13,7	c

$\delta_c$  Desplazamientos químicos en ppm de r.m.n.  
de  $^{13}\text{C}$ .

12 diacetil ent-beyer-15-eno) se hidrolizan con KOH alcohólica al 4 % en frío durante 24 horas, se diluye con  $H_2O$ , se evapora el etanol y se extrae con cloroformo, se seca con  $SO_4Mg$ , se filtra y evapora; el residuo se somete a oxidación de Jones (acetona anhidra + reactivo) durante 2 horas, el producto de reacción se purifica en placa preparativa de  $SiO_2$  utilizando  $Cl_3CH/MeOH$  al 5 %, obteniéndose 105 mg. de la dicetona.

RMN de  $^{13}C$  ( $\delta$ ) ( $Cl_3CD$ ) (ver Tabla siguiente).

Es el compuesto 7,12 diceto ent-beyer-15-eno.

Estacheno.— Una vez que ha sido devuelta la dicetona anterior de r.m.n. (90 mg.) se somete a una reducción de Huang-Minlon en corriente de  $N_2$ , para conseguir que el doble enlace no se hidrogene, a pesar de estas precauciones, cuando la reacción ha concluido y se comprueba en c.c.f. de  $SiO_2/NO_3Ag$  el resultado se puede apreciar que no ha sido satisfactorio, parte del doble enlace se ha hidrogenado, y la pequeña cantidad obtenida es una mezcla de estacheno y estachano, de la que se ha hecho RMN de  $^{13}C$  (ver Tablas adjuntas).



## 7,12 DICETO ENT-BEYER-15-ENO

<u>Atomo</u>	<u><math>\delta_c</math></u>	<u>Multiplicidad</u>
C - 1	37,7	t
C - 2	18,4	t
C - 3	41,5	t
C - 4	33,6	s
C - 5	55,1	d
C - 6	37,8	t
C - 8	62,5	s
C - 9	55,9	d
C - 10	37,5	s
C - 11	35,7	t
C - 13	57,4	s
C - 14	50,8	t
C - 15	138,0	d
C - 16	135,3	d
C - 17	16,7	c
C - 18	32,8	c
C - 19	21,1	c
C - 20	13,5	c

$\delta_c$  Desplazamientos químicos en ppm de r.m.n.  
de  $^{13}\text{C}$ .

## ENT-BEYER-15-ENO

<u>Atomo</u>	<u><math>\delta_c</math></u>	<u>Multiplicidad</u>
C - 1	39,1	t
C - 2	18,7	t
C - 3	42,1	t
C - 4	33,4	s
C - 5	56,1	d
C - 6	20,4	t
C - 7	37,6	t
C - 8	49,0	s
C - 9	53,0	d
C - 10	37,3	s
C - 11	20,6	t
C - 12	33,6	t
C - 13	43,4	s
C - 14	61,2	t
C - 17	24,9	c
C - 18	33,6	c
C - 19	21,9	c
C - 20	15,0	c

$\delta_c$  Desplazamientos químicos en ppm de r.m.n.  
de  $^{13}\text{C}$ .

## ESTACHANO

<u>Atomo</u>	<u><math>\delta_c</math></u>	<u>Multiplicidad</u>
C - 1	39,7	t
C - 2	18,5	t
C - 3	42,0	t
C - 4	33,1	s
C - 5	56,5	d
C - 6	20,4	t
C - 7	41,2	t
C - 8	44,9	s
C - 9	56,9	d
C - 10	37,6	s
C - 11	20,2	t
C - 12	40,0	t
C - 13	39,2	s
C - 14	57,7	t
C - 15	33,6	t
C - 16	37,6	t
C - 17	27,1	c
C - 18	33,7	c
C - 19	21,9	c
C - 20	15,1	c

$\delta_c$  Desplazamientos químicos en ppm de r.m.n.  
de  $^{13}\text{C}$ .

1-ceto acetónido jativatriol.- 250 mg. de acetónido de monoacetato de jativatriol, se disuelven en éter, se añaden - 200 mg. de  $\text{LiAlH}_4$  y se pone a reflujo durante 4 horas; se destruye el exceso de reactivo con EtOH, se añade  $\text{H}_2\text{O}$  para precipitar el Li y Al en forma de hidróxidos, se filtra y - evapora, obteniéndose un residuo de 200 mg. del compuesto deseado; se tratan con  $\text{Cr}_2\text{O}_6$  y piridina (oxidación de Sarett) durante 24 horas, se extrae con  $\text{Cl}_3\text{CH}$ , se seca con  $\text{SO}_4\text{Mg}$ , se filtra y evapora a sequedad, en c.c.f. sobre sílice se puede observar una mezcla en la que hay un producto - mayoritario que puede ser el deseado, se separa por cromatografía preparativa de  $\text{SiO}_2$  con  $\text{Cl}_3\text{CH}/\text{MeOH}$  al 5 % y se obtienen 150 mg. de 1-ceto acetónido jativatriol. P.f. 165 - 167°C. (EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ ).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{24^\circ} - 68^\circ (\bar{c}, 0,6, \text{CHCl}_3).$$

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr):

bandas a 3060 y 760  $\text{cm}^{-1}$  -CH=CH-

banda a 1720  $\text{cm}^{-1}$   $\text{>C=O}$

banda a 1050  $\text{cm}^{-1}$   $\text{>C-O}$

RMN ( $\delta$ ) ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):

5,76 (2H, cuartete, protones olefínicos de C-15 y

C-16); 4,05 (1H, m, protón C-12); 3,70 (2H, m, metilen C-17); 1,05 (6H, s, 2 C-Me); 0,96 (3H, s, 1 C-Me).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ ) ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (ver Tabla siguiente).

Este compuesto está descrito por primera vez y corresponde al 1-ceto-12,17-isopropilidendioxi-ent-beyer-15-eno.

Intento de preparación del 13-ent-atiseno.— 600 mg. de mezcla de triacetato de jativatriol y conchitriol se sometieron a hidrólisis del modo habitual ( $\text{KOH}/\text{EtOH}$  al 5 %), el producto de reacción se disuelve en acetona anhidra y se le añaden 7 g. de  $\text{SO}_4\text{Cu}$ , se mantiene a reflujo a  $90^\circ\text{C}$ . durante 4 horas; en c.c.f. se confirma que la reacción se ha llevado a cabo, obteniéndose 550 mg. de esa mezcla, que se somete a una oxidación de Sarrett (1 g. de  $\text{Cr}_2\text{O}_6$  en 10 ml. de piridina el producto disuelto en 10 ml. de piridina) en c.c.f. se observa que la reacción ha tenido efecto, obteniéndose 580 mg. de producto oxidado, se somete ésto a una reducción de Huang-Minlon, se comprueba mediante c.c.f. que -

## 1-CETO-12,17-ISOPROPILIDENDIOXI-ENT-BEYER-15-ENO

<u>Atomo</u>	<u><math>\delta_c</math></u>	<u>Multiplicidad</u>
C - 2	35,9	t
C - 3	41,5	t
C - 4	33,1	s
C - 5	56,5	d
C - 6	20,5	t
C - 7	36,7	t
C - 8	48,7	s
C - 9	42,6	d
C - 10	51,1	s
C - 11	27,8	t
C - 12	68,0	d
C - 13	48,7	s
C - 14	51,4	t
C - 15	139,4	d
C - 16	131,6	d
C - 17	67,6	t
C - 18	32,0	c
C - 19	23,3	c
C - 20	14,2	c

$\delta_c$  Desplazamientos químicos en ppm de r.m.n.  
de  $^{13}\text{C}$ .

el producto se ha reducido (500 mg.); se disuelve el residuo en 15 ml. de MeOH y 16 ml. de ClH c.c. manteniéndose 5 horas a reflujo bajo corriente de  $N_2$  con el fin de eliminar el grupo isopropolideno y realizar la transposición que se indica en el esquema 1 de la discusión, a las 3 horas de haberlo puesto se forma un sólido blanco. Posteriormente se añade MeOH acuoso y ClH, teniéndolo 15 min. a fin de completar la hidrólisis, se extrae con  $Cl_3CH$ , se seca y evapora, en c.c.f. presenta mezcla de tres productos. Se cristaliza esta mezcla de acetona/n-hexano, obteniendo un cristalizado blanco de p.f. 200 - 205° C., su espectro de IR no presenta bandas de carbonilo, por tanto no se trata del aldehído que se pretendía alcanzar, por r.m.n. y comparando con otro producto ya obtenido anteriormente en este laboratorio y cuyos datos no han sido publicados, parece ser el C-17 dimetil acetil atiseno. Cuando se comprueba en c.c.f. de  $SiO_2/NO_3Ag$  - aparecen dos productos, esto implica que en la reducción de Huang-Minlon que realizamos, parte del doble enlace se reduce, se separa en placa preparativa de  $SiO_2/NO_3Ag$  eluyendo - con  $C_6H_6/AcOEt$  al 25 %, el producto insaturado se hidrogena,

disolviéndolo en EtOH y usando como catalizador Pd/C, el - producto de reacción en c.c.f. de  $\text{SiO}_2/\text{NO}_3\text{Ag}$  con  $\text{C}_6\text{H}_6/\text{AcOEt}$  al 25 %, parece coincidir con el anterior y ser una misma - sustancia, se hace r.m.n. y el espectro que se obtiene, parece indicar una mezcla; al fin en c.c.f.  $\text{SiO}_2/\text{NO}_3\text{Ag}$  usando como eluyente  $\text{C}_6\text{H}_6$ /hexano al 25 % se comprueba que se trata de 3 productos diferentes, se separan en placa preparativa usando este mismo sistema. Las cantidades obtenidas son pequeñas y el estudio que se puede realizar de ellas es mínimo, pero por los datos que tenemos parece que sean los dos acetales epímeros hidrogenados y uno de ellos sin hidrogenar.

17 nor 16 ceto 1 acetil atiseno.- 300 mg. de monoacetato - de sideritol se disuelven en 120 ml. de acetona anhidra, se tiene en hielo durante 30 min. con agitación magnética, se agregan 6 ml. de reactivo de Jones gota a gota, se saca del hielo y se mantiene a temperatura ambiente durante 4 horas, se diluye con  $\text{H}_2\text{O}$ , evapora la acetona, sin calentar, se extrae con  $\text{Cl}_3\text{CH}$ , se seca con  $\text{SO}_4\text{Mg}$ , se filtra y evapora a se quedad, el residuo se purifica por cromatografía preparati-



va de  $\text{SiO}_2$  usando como eluyente  $\text{C}_6\text{H}_6/\text{AcOEt}$  (25 %).

RMN ( $\delta$ ) ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):

6,20 (d, 2H, J 4Hz, protones vinílicos); 4,65 (m, 1H, protón C-1); 3,06 (m, 1H, protón C-12); 2 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ); 3 singletes pertenecientes a 3 C-Me a 0,90 , 0,85 y 0,81.

Preparación del 7 $\alpha$  hidroxilo 16,17 isopropilidendioxi-atise

no.— 120 mg. de 7 ceto 16,17-isopropilidendioxi-atiseño se disuelven en 30 ml. de MeOH, se agrega  $\text{CO}_3\text{K}_2$  y se pone con agitación, se añade poco a poco 150 mg. de  $\text{BH}_4\text{Na}$  y se deja 5 horas, se disuelve con  $\text{H}_2\text{O}$ , se evapora con MeOH, se extrae con  $\text{Cl}_3\text{CH}$ , en c.c.f. se observa mezcla de dos productos, se purifica en placa preparativa de  $\text{SiO}_2$  usando como eluyente  $\text{Cl}_3\text{CH}/\text{MeOH}$  al 1 %; la cantidad obtenida ha sido pequeña y no se ha podido hacer r.m.n. de  $^{13}\text{C}$ .

RMN ( $\delta$ ) ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):

6,2 (2H, m, olefínicos); 3,7 (1H, m, CH-OH); -- 1,34 (6H, t, metilos de un grupo acetónido); 0,88 (6H, s, 2 C-Me); 0,8 (3H, s, 1 C-Me).

## CONCLUSIONES

Por consiguiente del estudio realizado podemos al  
canzar las siguientes conclusiones.

#### CONCLUSIONES.

1ª.- La importancia del conocimiento del espec-  
tro del hidrocarburo base o fundamental ha quedado plenamen-  
te probado a lo largo de esta discusión.

2ª.- Limitándonos a los esqueletos que derivan de  
la principal vía biogenética de los diterpenos, podemos de-  
cir que hemos demostrado la posibilidad de determinar a que  
tipo de esqueleto pertenece una sustancia desconocida, ba-  
sándonos exclusivamente en la información suministrada por  
los espectros de este tipo.

3ª.- Se ha señalado asimismo la fácil determina-  
ción del número y tipo de sustituyentes (dentro de los usua-  
les) que pueda presentar un compuesto en particular.

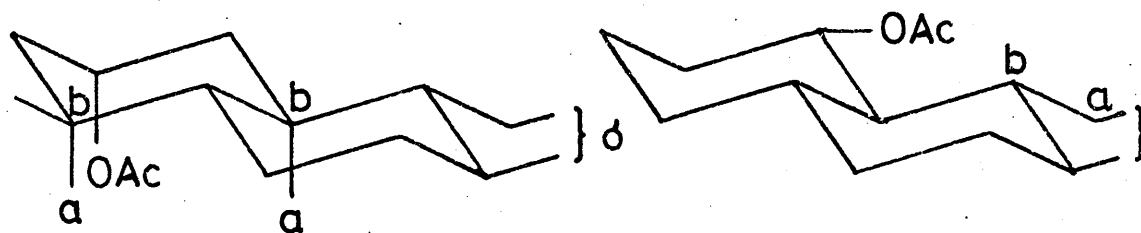
4ª.- Hemos establecido un proceso lógico para el

análisis de los datos que nos proporciona un espectro de -  
r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  que permite, siempre que se cumplan una serie  
de requisitos, asignar cada una de las señales de este es-  
pectro.

5ª.- También hemos demostrado en un caso concreto  
las posibilidades que existen de llegar a una asignación sa-  
tisfactoria aún cuando se carece de datos sobre el esquele-  
to implicado, siempre que éste sea relacionable, mediante -  
modelos, con otro esqueleto conocido, mediante alguna opera-  
ción sencilla tal como la transposición de un sistema (3.2.  
1)-biciclo-octano en (2.2.2)-biciclo-octano.

Junto a estas conclusiones generales podemos colo-  
car otras relativas al conocimiento de efectos de sustitui-  
yentes no descritos con antelación.

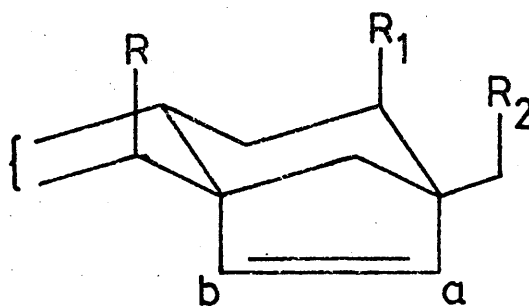
6ª.- La introducción de un sustituyente que queda  
eclipsado con algún enlace C-C, según el esquema:



produce los siguientes efectos: Un efecto desapantallante sobre los átomos marcados a ( $\sim -3,0$  ppm sobre metilo y  $\sim 2,5$  ppm sobre metileno).

Ningún efecto sobre los átomos marcados b, en contraposición al esperado efecto "gamma-gauche" que tendría lugar cuando el átomo b lleva como sustituyente un átomo de hidrógeno eclipsado con el sustituyente que hemos introducido.

7ª.- Sustituyentes situados en el sistema (3.2.1.) -biciclo-octano (o en átomos vecinos) que constituyen los anillos C/D del esqueleto de 15-bayereno ejercen los siguientes efectos sobre los desplazamientos químicos de los carbonos olefínicos:



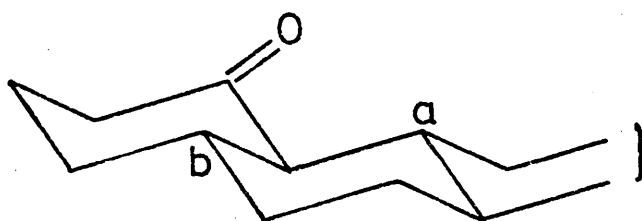
El sustituyente R ejerce un efecto apantallante - sobre el átomo b que es análogo (en cuantía y signo) al que ejercen los sustituyentes R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> sobre el átomo a. Este - efecto ( $\sim -2,5$  ppm) parece ser bastante independiente de - factores conformationales.

El sustituyente R ejerce un efecto desapantallante sobre el átomo a del mismo signo que el que ejercen R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> sobre el átomo b. La cuantía que oscila entre (+1,0 a + 3,0) parece depender de factores conformationales o de orientación relativa del sustituyente con relación a la olefina.

8ª.- El estudio de las interacciones gamma dentro de anillos de decalinas en forma de silla permite llegar a conclusiones bastante precisas sobre posibles deformaciones con respecto al modelo ideal, siendo así de gran valor en -

la resolución de problemas conformacionales.

9a.- Los efectos gamma ejercidos por grupos cetónicos en anillos de decalina se pueden agrupar en dos tipos generales atendiendo a la disposición relativa del grupo  $\text{C=O}$  con relación al carbono en posición gamma.



Aquellos en que el carbono gamma (a) queda eclipsado con el oxígeno del carbonilo sufren un efecto apantallante ( $-6,0$  a  $-8,0$  ppm).

Aquellos otros en que el carbono gamma queda aproximadamente en disposición trans con relación al carbonilo presentan efectos cuyo signo depende de la naturaleza (primaria, secundaria, etc.) de los átomos que transmiten y experimentan el citado efecto, según los criterios que siguen:

a) El efecto será de signo positivo (desapantallante) cuando el átomo de carbono que transmite el efecto (átomo beta) o el que lo recibe son cuaternarios.

b) El efecto es negativo cuando alguno de los citados átomos beta o gamma portan hidrógenos. La cuantía de este efecto es muy variable pero siempre inferior a la indicada para el otro grupo.

Los efectos gamma sobre carbono primario (metilo) en configuración axial son nulos.

10ª.- Los efectos delta, a través del anillo son nulos cuando el átomo de carbono situado en esta posición -- está tetrasustituído (en caso contrario son apantallantes -- (-1,0 a -2,0)).

11ª.- Para el sistema bicíclico de los anillos -- C/D los efectos observados muestran una gran dependencia de factores conformacionales, difíciles de precisar, por lo -- que se hace muy deseable la obtención de mayor número de datos para este tipo de sustancias.



## B I B L I O G R A F I A

- 1.- Carbone-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic -  
Chemists. Levy Nelson.  
Nuclear Magnetic Resonance. John D. Roberts.  
High Resolution Macromolecules. Frank A. Bovey.  
C-13 NMR Spectroscopy. Stothers.
- 2.- R.R. Ernst; J. Chem. Phys. 45, 3845 (1966).
- 3.- D.K. Dallurg y D.M. Grant; J.Am.Chem.Soc. 89, 6612  
(1967).
- 4.- E. Lipmaa y T. Pehk; Eesti NSV Tead. Akad. Toim. Keem.  
Geol. 17, 287 (1968).
- 5.- T. Pehk y E. Lippmaa; Eesti NSV Tead. Akad. Toim. -  
Keem. Geol. 17, 291 (1968).
- 6.- D.D. Roberts, F.G. Weigert, J.I. Kroschwitz y H.J.  
Reich; J. Am. Chem. Soc. 92, 1338 (1970).
- 7.- E. Lipmaa, T. Pehk y J. Past; Eesti NSV Tead. Akad.  
Toim. Fuus. Mat. 16, 345 (1967).
- 8.- M. Jautelat, J.B. Grutzner, J.D. Roberts; Proc. Nat.  
Acad. Sc. US 65, 288 (1970).
- 9.- D.K. Dalling y D.M. Grant; J. Am. Chem. Soc. 89, 6612  
(1967).  
D.M. Grant y B.V. Cheney; J. Am. Chem. Soc. 89, 5315  
(1967).

- A.S. Perlin y H.J. Kosch; *Can. J. Chem.* 48, 2639 (1970).  
A.S. Perlin y H.J. Kosch; *J. Am. Chem. Soc.* 94, 5318 (1972).  
A.S. Perlin y H.J. Kosch; *J. Am. Chem. Soc.* 95, 3722 (1973).
- 10.- Y. Senda y S. Imaizumi; *Tetrahedron* 31, 2905 (1975).
- 11.- J.D. Roberts, F.J. Weigert, J.I. Kroschwitz y J.H. Reich; *J. Am. Chem. Soc.* 92, 1338 (1970).
- 12.- H.J. Reich, M. Jautelat, M.T. Merse, F.J. Weigert y J.D. Roberts; *J. Am. Chem. Soc.* 91, 7445 (1969).
- 13.- Edward G. Paul and David M. Grant; *J. Am. Chem. Soc.* 86, 2977 (1965).
- 14.- D.E. Wiessner; *J. Chem. Phys.* 42, 1855 (1965).
- 15.- Eberhard Breitmaier, Karl-Heing Spohn and Stefan Berger; *Angew. Chem. internat Edit.* 14, 144 (1975).
- 16.- Otto A. Gansow, Werner Schittenhelm; *Journal Am. Chem. Soc.* 93, 4295 (1971).
- 17.- Alan J. Jones, David M. Grant and Karl F. Kuhlmann; *J. Am. Chem. Soc.* 91, 5013 (1969).

- 18.- F. A. L. Anet, A. J. R. Bourn; J. Am. Chem. Soc. 87, 5250 (1966).
- 19.- Adam Allerhand, David Doddrell, and Richard Komoroski; J. Chem. Phys. 55, 189 (1971).
- 20.- E. Breitmaier, G. Lung, W. Voeller und L. Pohl; Tetrahedron, 29, 2485 (1973).
- 21.- D. Doddrell and I. Burfitt; Aust. I. Chem. 25, 2239 (1972).
- 22.- Gary E. Maciel, Paul D. Ellis and Donald C. Hofer; J. Phys. Chem. 71, 2160 (1967).
- 23.- J. B. Stothers, C. T. Tan; J. Am. Chem. Soc. 94, 8581 (1972).
- 24.- Chem. Soc. Rev. (1973), 2, 49 - 74.
- 25.- Otto A. Gansow, John Killough, Aaron R. Burke; J. Am. Chem. Soc. 93, 4296 (1971).
- 26.- John G. Batchelor and James Feeney; J. C. S. Chem. Comm. 13, 503 (1975).
- 27.- E. L. Ehel; J. Am. Chem. Soc. 97, 2, 322 (1975).

- 28.- Douglas E. Dorman, Manfred Jautelat and John D. Roberts; J. Org. Chem. 36, 2757 (1971).
- 29.- L. P. Lindeman and J. Q. Adams; Anal. Chem. 43, 1245 (1971).
- 30.- David M. Grant and Edward G. Paul; J. Am. Chem. Soc. 86, 2984 (1964).
- 31.- George B. Savitsky and Keishi Namikawa; J. Phys. Chem. 68, 1956 (1964).
- 32.- Reinhard W. Hoffmann und Hans Kurg; Chem. Ber. 108, 119, (1975).
- 33.- J. E. Anderson; Tetrahedron Letters; 46, 4079, (1975).
- 34.- F. A. L. Anet, C.H. Bradley, G. W. Buchanan; J. Am. Chem. Soc. 93, 258 (1971).
- 35.- Don K. Dalling, David M. Grant and Edward G. Paul; J. Am. Chem. Soc. 3718 (1973).
- 36.- D. K. Dalling, D. M. Grant; J. Am. Chem. Soc. 94, - 5318 (1972).

- 37.- H. Beierbeck and J. K. Saunders; Canad. J. Chem., 53, 1307 (1975).
- 38.- John D. Roberts, Frank J. Weigert, Jackeline I. Krosch; J. Am. Chem. Soc. 92, 1338 (1970).
- 39.- L. M. Jackman, D. P. Kelly; J. Chem. Soc. 102 (1970)B.
- 40.- Y. Senda, J. Ishiyama and S. Imaizumi; Tetrahedron 31, 13 - 14, 1601 (1975).
- 41.- Manfred Christe, Hans J. Reich and John D. Roberts; J. Am. Chem. Soc. 93, 3463 (1971).
- 42.- J. D. Roberts; J. Am. Chem. Soc. 93, 3463 (1971).
- 43.- S. H. Grover and J. B. Stothers; Canad. J. Chem., 52, 870 (1974).
- 44.- F. J. Weigert y J. D. Roberts; J. Am. Chem. Soc. 92, 1347 (1970).
- 45.- E. Lippmaa y T. Pehk; Eesti NSV Tead, Akad Toim, Keem. Geol. 17, 210 (1968).
- 46.- L. M. Jackman y D. P. Kelly; J. Chem. Soc. 13, 102

(1970).

- 47.- Ronald H. Levin and Linda Weingarten; *Tetrahedron Letters*; 611 (1975).
- 48.- Manfred Christe; *Chem. Ber.*, 108, 2781 (1975).
- 49.- Kazuo Tori, Masako Weyama, Teruji Tsuji, Hiroinn Matsumura; *Tetrahedron Letters*, 327 (1974).
- 50.- S. H. Grover et J. B. Stothers; *Canad. J. Chem.*, 53, 589 (1975).
- 51.- J. B. Stothers, C. T. Tan and K. C. Teo; *Canad. J. Chem.* 2893 (1973).
- 52.- John B. Grutzner, M. Jautelet, Joseph B. Dence, Robert A. Smith; *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 7107 (1970).
- 53.- J. Briggs, F. A. Hart, G. P. Moss and E. W. Randal; *Chem. Comm.* 364 (1971).
- 54.- J. A. Peters, J. M. Vander Toorn and H. Van Bakkum; *Tetrahedron*, 31, 18, 2273 (1975).
- 55.- A. Heumann and H. Kolshorn; *Tetrahedron*, 31, 1571, (1973).

- 56.- A. Heumann and H. Kolshorn; Tetrahedron, 31, 13 - 14, 1571 (1975).
- 57.- S. H. Grover, D. H. Man, J. B. Stothers and C. T. Tan; Canad. J. Chem. 53, 1351 (1975).
- 58.- J. B. Stothers y otros; Canad. J. Chem. 53, 581 (1975).
- 59.- A. L. Johnson, J. B. Stothers and C. T. Tan; Canad. J. Chem., 53, 212 (1975).
- 60.- Paul C. Lauterbur; J. Chem. Phys., 38, 1406 (1963).
- 61.- Paul C. Lanterbur; J. Chem. Phys., 38, 1415 (1963).
- 62.- Paul C. Lanterbur; J. Chem. Phys., 38, 1432 (1963).
- 63.- Takairo Kaneda, Taichi Inone, Yoshitaka Yasufuku and Soichi Misumi; Tetrahedron, Letters, 1543 (1975).
- 64.- George C. Levy, Joseph D. Cargioli and F. A. L. Anet; J. Am. Chem. Soc. 95, 1527 (1973).
- 65.- K. S. Dharni and J. B. Stothers; Canad. J. Chem. 43, 498 (1965).
- 66.- K. S. Dharni and J. B. Stothers; Canad. J. Chem., 43, 510 (1965).



- 67.- N. J. Cussans and T. N. Huckerby; Tetrahedron Letters, 28, 2445 (1975).
- 68.- Hans J. Reich, Manfred Jantelat, Mark T. Messe, Frank J. Weigert and J. D. Roberts; Journal of the Am. Chem. Soc., 91: 26, 7445 (1975).
- 69.- James R. Hanson and Michaels Siversns; J. C. S. Perkin I, 1110 (1975).
- 70.- Von G. Engelhardt, Gy Schneider, I. Weisz-Vincze und A. Vass; J. Prakt Chem. 316, 391 (1974).
- 71.- Siegmund Lang, David N. Lincoln and Victor Wray; J. C. S. Perkin Trans II, 344 (1975).
- 72.- Takashi Yamagishi, Koji Hayashi, Mamone Ineanari; Tetrahedron Letters 48, 4735 (1973).
- 73.- Norman S. Bhacca, Donald D. Giannini; J. Am. Chem. Soc. 95, 8421 (1973).
- 74.- Dieter Leibfritz and John D. Roberts; J. of the Am. Chem. Soc. 95: 15, 4996 (1973).
- 75.- S. A. Knight; Tetrahedron Letters, 1, 83 (1973).

- 76.- John Blunt; Aust. J. Chem., 28(5), 1017, (1975).
- 77.- B. Balogh, D. M. Nilson, A. L. Burlingame; Nature, 233, 261 (1971).
- 78.- Hanne Eggert and Carl Djerassi; J. Org. Chem., 38, 3788 (1973).
- 79.- Kazuo Tori and Taichiro Komeno. Jean Michel Takam and Gabor Lukacs; Tetrahedron Letters, 2, 135 (1975).
- 80.- Kazuo Tori and Taichiro Komeno, G. Lukacs; Tetrahedron Letters, 13, 1157 (1974).
- 81.- Hanne Eggert and Carl Djerassi; Tetrahedron Letters, 42, 3635 (1975).
- 82.- A. Panerazi et Q. Khuong-Hun; Tetrahedron, 30, 2337 (1974).
- 83.- M. Sangare, F. Khuong-Hun, Gabor Lukacs; Tetrahedron Letters, 1791 (1975).
- 84.- K. Tori, S. Seo, A. Shimaoka and Y. Tomita; Tetrahedron Letters, 48, 4227, (1974).
- 85.- D. M. Doddrell, P. W. Khong and K. G. Lewis; Tetrahedron Letters, 27, 2381 (1974).

- 86.- S. Seo, Y. Tomita and K. Tori; Tetrahedron Letters, 1, 7 (1975).
- 87.- Shujiro Seo, Yutaka Tomita and Kazuo Tori; J.C.S. Chem. Comm. 23, 954 (1975).
- 88.- David E. Cane, Ronald H. Levin; J. Am. Chem. Soc. 97, 5, 1282 (1975).
- 89.- Roger Evans, James R. Hanson and Michael Siversns; J. C.S. Perkin I, 1514 (1975).
- 90.- Isomaro Yamaguchi and Nobutaka Takahashi; J.C.S. Perkin I, 992 (1975).
- 91.- L. Radies, M. Kajtar Peredy, S. Corsano y L. Standoli; Tetrahedron Letters 48, 4287 (1975).
- 92.- F. Khuong-Hun, M. Sangare y Gabor Lukacs; Tetrahedron Letters 1787 (1975).
- 93.- G. Lukacs, F. Khuong-Hun and C.R. Bennet, Brian L. Buckwalter and Ernest Wenkert; Tetrahedron Letters 33, 3515 (1972).
- 94.- Leslie Crombie, Gerald Pattenden and Derek J.S.; J. C.S. Perkin I, 15, 1500 (1975).

- 95.- Norman S. Bhacca, Felix W. Wehrli and Nikolaus H. Fischer; J. Org. Chem. 38, 20, 3618 (1973).
- 96.- Kazuo Tori, Masako Weyama, Isao Horibe, Youko Tamura; Tetrahedron Letters 51, 4583 (1975).
- 97.- G. Magnusson y S. Thoreu; Tetrahedron 30, 1431 (1974).
- 98.- Judith Polonsky and Loia Baskevitch, Hugo E. Gottlieb, Ernest Wenkert; J. Org. Chem. 40, 17, 2499 (1975).
- 99.- E.L. Ghisalberti and P.R. Jefferies; Australian Journal of Chemistry.
- 100.- R. Tabacchi, J. Garnero, P. Buil; Helv. Chim. Acta, 58, 4, 1184 (1975)..
- 101.- Stanley A. Sozka; J. Org. Chem. 40, 1175 (1975).
- 102.- Charles A. Kingsbury and James H. Looker; J. Org. Chem. 40, 1120 (1975).
- 103.- G.L. Arleson, C.W. Frank; J. Am. Chem. Soc. 97, 21, 6246 (1975).
- 104.- Satoshi Omura, Akira Nakagawa, Gabor Lukacs; Journal Am. Chem. Soc. 97, 14, 4001 (1975).

- 105.- James G. Nourse and John D. Roberts; J. Am. Chem. Soc. 97, 16, 4584 (1975).
- 106.- Satoshi Omura, András Neszmélyi, Gabor Lukacs; Tetrahedron Letters 34, 2939 (1975).
- 107.- Satoshi Omura, Akira Nakagawa, Hideo Takeshima y Gabor Lukacs; Tetrahedron Letters 50, 4503 (1975).
- 108.- E. Bombardelli, A. Bonati, B. Gabetta; Tetrahedron - 30, 4141 (1974).
- 109.- Ernest Werkert, Pierre Potier, Jacques Poisson; J. - Am. Chem. Soc. 95, 4990 (1973),
- 110.- B.C. Das, J.P. Cosson, G. Lukacs and P. Potier; Tetrahedron Letters 4299 (1974).
- 111.- Yoshiro Terui, Kazuo Tori, Shim Maeda and Yoshiro K.; Tetrahedron Letters 2856 (1975).
- 112.- Thomas T. Nakashima, Peter P. Singer, Lois M. Browne; Canad. J. Chem. 53, 1936 (1975).
- 113.- Ernest Wenkert Ching, Jer Chang, A.O. Clouse, David W. Cochran; Chem. Comm. 961 (1970).

- 114.- Ernest Wenkert, Edward N. Hagaman, Bansil Lal, Gerald E. Gutowski, Allen S. Katner, Jean C. Miller; *Helv. Chim. Acta* 58, 6, 1560 (1975).
- 115.- E. Martinelli, G.G. Gallo, P. Antonini and J.R. White; *Tetrahedron* 30, 3087 (1974).
- 116.- A. Gavin Mc Innes, Donald G. Smith; *Chem. Comm.* 282 (1974).
- 117.- H. Eggert and Carl Djerassi; *J. Am. Chem. Soc.* 95, - 3710 (1973).
- 118.- George C. Levy; *J.C.S. Chem. Comm.* 768 (1972).
- 119.- John R. Wiseman and Herman O. Krabbenhoft; *J. Organic Chem.* 40, 22, 3222 (1975).
- 120.- E. Breitmaier und K.H. Spohn; *Tetrahedron* 29, 1145 - (1973).
- 121.- E. Breitmaier und W. Woelker; *Tetrahedron* 30, 3941, (1974).
- 122.- Kazuo Tori, and Yohko Yoshimura, Masatsune Kainosho; *Tetrahedron Letters* 3127 (1973).

- 123.- W. Briam Hunings, Derek R. Boyd, Christoher G. Watson; J. Am. Chem. Soc. 94, 8501 (1972).
- 124.- R.J. Cushley, D.R. Anderson, S.R. Lipsky, R.J. Sykes; J. Am. Chem. Soc. 6286 (1971).
- 125.- Ulrich Ewers, Harald Günter und Lothar Jaenicke; Chem. Ber. 107, 3275 (1974).
- 126.- J. Am. Chem. Soc. 97, 322, (1975).
- 127.- Ernerst L. Eliel, V.S. Rav, F.N. Vierhapper and G. Luñison Juaristi; Tetrahedron Letters 49, 4339 (1975).
- 128.- YoshitoTikenchi, Peter J. Chivers y Trevor A. Crabb; Chem. Comm. 6, 210 (1974).
- 129.- Alan J. Jones, Ernest L. Eliel, David M. Grant; J. Am. Chem. Soc. 93, 4772 (1971).
- 130.- F.G. Riddell; J. Chem. Soc. 311 (1970).
- 131.- Peter K. Claus, Werner Rieder and Friedrich, W. Vierhapper; Tetrahedron Letters 117 (1975).
- 132.- Nicole Platzzer, Jean Jacques Basselier et Pierre Deu rerseman; Bulf. Soc. Chim. France 5-6, 905 (1974).

- 133.- J. Runsink, J. de Wit, N.D. Weringa; Tetrahedron Letters 55 (1974).
- 134.- Stephen G. Davies and Gordon H. Witham; J.C.S. Perkin II 861 (1975).
- 135.- Donald R. Paulson, Franklin Y.N. Taug, Gregory F. Moran; J. Org. Chem. 40, 184 (1975).
- 136.- Thomas J. Simpson; Tetrahedron Letters 175 (1975).
- 137.- H. Sterulicht, G.L. Kenyon, E.L. Packer and J. Sinclair; J. Am. Chem. Soc. 93, 199 (1971).
- 138.- Christoph Grathwohl, Anug Tui-Kyi, Arno Bundi; Helv. Chim. Acta 58, 2, 49 (1975).
- 139.- V. Eschenfelder und R. Brossmer; Tetrahedron Letters 3069 (1975).
- 140.- Douglas E. Dorman, S.J. Angyal and John D. Roberts; J. Am. Chem. Soc. 92, 1351 (1970),
- 141.- Douglas E. Dorman and John D. Roberts; J. Am. Chem. Soc. 92, 1355 (1970).
- 142.- F.R. Taravel et Ph.J.A. Vottero; Tetrahedron Letters



28, 2341 (1975).

- 143.- R. George, S. Ritchie, Natsuko Cyr, Brian Korsh; Can. J. Chem. 53, 10, 1424 (1975).
- 144.- Eileen Conway, R.D. Guthrie, S.D. Gero, G. Lukacs, - J.C.S. Perkin II, 542 (1974).
- 145.- Gerhard Schilling, Wolf-Dieter Henkels, Klaus Künstler, Peter Kloss; J. L. Ann. der Chem. 2, 230 (1975).
- 146.- David M. Grant y B. Vernon Cheney; J. Am. Chem. Soc. 89, 5315 (1967).
- 147.- S.A. Knight; Tetrahedron Letters 7 (1975).
- 148.- E. Wenkert y B.L. Buckwalter; J. Am. Chem. Soc. 94, 4367 (1972).
- 149.- J.B. Stothers, J.R. Swenson y C.T. Tan; Can. J. Chem. 53, 581 (1975).
- 150.- D.M. Dalling y Grant; J. Am. Chem. Soc. 94, 5318 - (1972).
- 151.- N.K. Wilson y J.B. Stothers en Topics in Stereochemis

try Edt. E.L. Eliel y N.L. Allinger, John Wiley and Sons. New York, 1974, Vol. 8, Pág. 27 y sigs.

- 152.- D.M. Grant y B.V. Cheney; J. Am. Chem. Soc. 89, 5315 (1967).
- 153.- J.D. Roberts, F.J. Weigert, J.I. Kroschwitz y H.J. Reich; J. Am. Chem. Soc. 92, 1338 (1970).
- 154.- G.W. Buchanan, J.B. Stothers y S.-t. Wn. Can. J. - Chem. 47, 3113 (1969).
- 155.- J.B. Stothers; Carbon-13 NMR Spectroscopy, Academic Pres, New York 1972, Pág. 166.
- 156.- J.B. Grutzner, M. Jautelat, J.B. Dence, J.A. Smith y J.D. Roberts; J. Am. Chem. Soc. 92, 7107 (1970).
- 157.- H. Ziffer, J.I. Seeman, R.H. Highet y E.A. Sokolosky; J. Org. Chem. 39, 3698 (1974).
- 158.- T.G. de Quesada, B. Rodríguez y S. Valverde; Phytochemistry 14, 517 (1975).
- 159.- H. Beierbeck y J.K. Saunders; Can. J. Chem. 53, 1307 (1975).

- 160.- J.R. Hanson; Universidad de Brighton, Inglaterra.
- 161.- M. Christl, H.J. Reich y J.D. Roberts; J. Am. Chem. Soc. 93, 3463 (1971).
- 162.- G.C. Levy y G.L. Nelson, Carbon-13 NMR for Organic - Chemists. Wiley Interscience, New York 1972, Pág. 44.
- 163.- R. Bucourt. The torsion angle concept in conformational analysis en Topics in Stereochemistry; Editores: E.L. Eliel y N.L. Allinger, John Wiley and Sons 1974, Vol. 8, Pág. 159.
- 164.- G. Kartha y D.I. Haas; J. Am. Chem. Soc. 86, 3630 - (1964).
- 165.- J.B. Stothers, C.T. Tan y K.C. Teo; Can. J. Chem. 51, 2893 (1973).
- 166.- H. Eggert y C. Djerassi; J. Org. Chem. 38, 3788, - (1973).
- 167.- J.B. Stothers, J.R. Swenson y C.T. Tan; Can. J. Chem. 53, 581 (1975).
- 168.- S.H. Grover, D.H. Marr, J.B. Stothers y C.T. Tan; Can. J. Chem. 53, 1351 (1975).

- 169.- W.A. Ayer, J-A.H. Ball, B. Rodríguez y S. Valverde;  
Can. J. Chem. 52, 2792 (1974).
- 170.- C. von Carstenn-Lichterfelde, F. Martín Panizo, T.G.  
de Quesada, B. Rodríguez, S. Valverde, W.A. Ayer y  
J-A.H. Ball; Can. J. Chem. 53 1172 (1975).
- 171.- Sólo se conocen ejemplos de algunos derivados sobre  
C-1 de este sistema, Ref. G.E. Maciel y H.C. Dorn,  
J. Am. Chem. Soc. 93, 1268 (1971).
- 172.- T.G. de Quesada, B. Rodríguez and S. Valverde; Phyto-  
chemistry, 14, 517 (1975).
- 173.- B. Rodríguez, S. Valverde, William A. Ayer and Jo-Ann,  
H. Ball; Can. J. Chem. 52, 15, 2792 (1974).
- 174.- C. von Carstenn Lichterfelde, S. Valverde and B. Ro-  
dríguez; Aust. J. Chem. 27, 517 (1974).
- 175.- F. Martín Panizo, B. Rodríguez and S. Valverde; Anal  
Fis. y Quím. 68, 1463 (1972).